Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. E. Bock

Die entzündlichen Nieren- und Harnwegserkrankungen beim Diabetes mellitus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Rolf Renner
aus Stuttgart

1969

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. E. Bock

Die entzündlichen Nieren- und Harnwegserkrankungen beim Diabetes mellitus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Rolf Renner
aus Stuttgart

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Nieth
2. Berichterstatter: Professor Dr. H.E. Bock

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v.Spangenberg KG · Tübingen

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG 1

II. KRANKENGUT 3

III. ERGEBNISSE 3

1. Häufigkeit der Pyelonephritis und des Harnwegsinfektes 3

2. Der Chi-Quadrat Test 4

3. Häufigkeit aller bei Diabetikern beobachteten Nieren- und Harnwegsinfektionen 5

a) Diabetische Nephropathie - Glomerulosklerose ... 5

aa) Zur Definition der Begriffe 6

b) Die entzündlichen Nieren- und Harnwegsaffektionen 9

bb) Kriterien zur Diagnose "Pyelonephritis" und "Harnwegsinfektion" 9

c) Sonstige Nierenkrankheiten 12

4. Abhängigkeit der Häufigkeit entzündlicher Nieren- und Harnwegsinfektionen von einzelnen Faktoren eines Diabetes mellitus 12

5. Harnkeime bei Diabetikern 17

6. Resistenzverhalten der Harnkeime 19

7. Beispiel einer raschen Besserung des Zuckerstoffwechsels unter der antibiotischen Behandlung eines "banalen" Harnwegsinfektes 24

IV. DISKUSSION 26

1. Zur Frage des Zusammenhanges: Diabetes mellitus - Nieren- und Harnwegsinfektionen 26

2. Renale Komplikationen 36

a) Hypokaliämie 36

b) Papillennekrosen 37

c) Pyelogene Sepsis 37

3. Prognose des diabetischen Koma bei vorgeschädigter Niere 38

4. Das hyperchlorämische, hyperosmolare Coma diabeticum 39

5. Gleichzeitiges Auffinden eines Diabetes mellitus und einer entzündlichen Nieren- und Harnwegserkrankung . 40

6. Glukosetoleranz und Urämie 42

7. Akute interstitielle Nephritis mit gleichzeitigem Auftreten eines Diabetes mellitus 42

8. Bedeutung der antibiotischen- und Chemotherapie 43
9. Zur Resistenzlage der Harnkeime bei Diabetikern 44

V. ZUSAMMENFASSUNG 45

VI. LITERATURVERZEICHNIS 49

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Der Diabetes mellitus ist in jüngster Zeit Gegenstand zahlreicher Publikationen, die sich mit dieser Krankheit unter medizin-historischen, experimentellen, klinischen, patho-physiologischen, psychologischen, erbbiologischen und soziologischen Gesichtspunkten befassen. Schon mit dem ersten Blick läßt sich dieses gesteigerte Interesse von Wissenschaft und Öffentlichkeit durch die Häufigkeit, besonders aber durch die besorgniserregende Zunahme an Diabetes-mellitus-Erkrankungen erklären. Vor dem zweiten Weltkrieg betrug die Diabetesmorbidität in Deutschland 0,2 - 0,3 % und sank in den ersten Nachkriegsjahren während der Unterernährungsperiode bis auf 0,1 % (SCHLIACK). Dagegen leben heute in der Bundesrepublik Deutschland schätzungsweise 1,5 - 2 Millionen Diabetiker (MEYTHALER), das entspricht einer Morbidität von 2 - 3 %. Da die Zahl der bekannten Diabetiker 1 - 1,5 % beträgt (MÜTING), hat die Diabeteshäufigkeit in einem 20-jährigen Zeitraum um das gut Zehnfache zugenommen. Außerdem bestätigen sich Vermutungen, daß etwa die Hälfte aller Diabetiker noch nicht bekannt ist. Ausgedehnte Reihenuntersuchungen, darunter auch die der Bundesärztekammer des Jahres 1966, geben darüber Aufschluß.

Etwa 2,8 % der insgesamt 1,4 Millionen untersuchten Patienten zeigten dabei einen positiven Urinzuckertest, und in 1,8 % der Fälle konnte die Diagnose Diabetes mellitus gestellt werden. Die weitere Aufteilung der somit rd. 25.000 neu entdeckten Diabetiker nach verschiedenen Altersgruppen ergab deutliche Häufigkeitsunterschiede:

Jahre:	bis 4	5 - 24	25- 44	45 - 64	über 64
prozentuale Häufigkeit:	0,4	0,5	1,0	2,5	3,8

Der weitaus größte Teil aller Diabetiker gehört der Gruppe der sogenannten Altersdiabetiker an. Bei den 55 - 70-jäh-

rigen liegt die Diabeteshäufigkeit bei 6 - 8 % (JAHNKE); bei dicken Frauen über 50 Jahren sogar bei 10 % (OTTO, 1965).

Eine über 40-jährige Insulintherapie und eine über 10-jährige Behandlung des Diabetes mellitus mit Sulfonylharnstoffpräparaten haben vielerlei Hinweise zur medikamentösen Behandlung der Stoffwechselstörung gebracht. In der Voriinsulinära starben 63,8 % aller Diabetiker am Koma und nur 17,5 % an vaskulären Spätsyndromen. Dagegen heute nur 1,1 % am Koma und 77,7 % an Gefäßkomplikationen (JOSLIN). Diese Feststellung zeigt therapeutische Teilerfolge ebenso eindeutig auf, wie neue Schwierigkeiten, mit denen der Arzt durch die lebensverlängernde antidiabetische Therapie (im Verein mit der antibiotischen Infektionsbekämpfung) nunmehr konfrontiert wird - es sind die diabetischen Spätkomplikationen und zahlreiche komplizierende Begleitkrankheiten.

Immer mehr rückt hierbei die Niere ins Blickfeld der Diabetologie, denn von ihrer Funktion bzw. dem Ausmaß ihrer Miterkrankung hängt das weitere Schicksal des Zuckerkranken ganz entscheidend ab. An der Niere können eine Reihe morphologischer und funktioneller pathologischer Veränderungen ablaufen, die ätiologisch in einer teils direkten Abhängigkeit, teils unsicheren und teils recht fraglichen Beziehung zum Diabetes mellitus stehen, und über deren Häufigkeit noch erheblich differierende Angaben im medizinischen Schrifttum bestehen.

In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch unternommen, das Spektrum der renalen Komplikationen aufzuzeigen, wobei die entzündlichen Nieren- und Harnwegserkrankungen eingehender behandelt werden sollen.

II. KRANKENGUT

Nach den vorangegangenen Gesichtspunkten werden die Befunde von 792 manifest erkrankten Diabetikern, die in den Jahren 1962 bis 1965 zur stationären Untersuchung und Behandlung in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen waren, ausgewertet, und wegen der in letzter Zeit unstrittenen Angaben über die Häufigkeit der bakteriellen Nierenerkrankungen bei Diabetikern mit einem, bezüglich Alter und Geschlechtsverteilung entsprechenden, hinsichtlich der jeweiligen Grundkrankheit ausgewählten, 843 Patienten umfassenden Nicht-Diabetiker-Kollektiv, verglichen. Dabei handelt es sich um ein kleinstädtisch - ländliches Patientengut(Tab.1).

III. ERGEBNISSE

1. Häufigkeit der Pyelonephritis und des Harnwegsinfektes:

Eine Gegenüberstellung der Häufigkeit von Pyelonephritis und Harnwegsinfekt bei zwei nach dem Geschlecht unterteilten bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung vergleichbar strukturierten stationären Diabetiker- bzw. Nichtdiabetiker-Kollektiven zeigt Tabelle 1. Die Zahl der über 50-Jährigen ist in beiden Kollektiven etwa 2,5 - 3 mal größer als die der unter 50 Jahre alten Patienten (vgl. Abb. 1a). Frauen weisen in beiden Kollektiven eine höhere Morbidität an Pyelonephritiden und Harnwegsinfekten auf als Männer. Der Unterschiedist innerhalb des Diabetikerkollektives deutlicher.

Pyelonephritiden und Harnwegsinfekte scheinen durchweg bei Diabetikern häufiger zu sein als bei Nichtdiabetikern. Am eindeutigsten trifft dies für Diabetikerinnen zu, die in diesem Krankengut an bakteriell entzündlichen Nieren- und

Diagnose	Geschl.	843 Nichtdabetiker 407 ♂ und 436 ♀		792 Diabetiker 394 ♂ und 398 ♀		Statistik
Pyelo-nephritis	♂	36	8,8 %	44	11,2 %	$0,5 > p > 0,1$
	♀	40	9,2 %	97	24,4 %	$p < 0,01$
Harnwegs-infekt	♂	37	9,1 %	41	10,4 %	$p > 0,5$
	♀	66	15,2 %	94	23,6 %	$p < 0,01$
Pns + Hwi	♂+ ♀	179	21,2 %	276	34,8 %	$p < 0,01$

Tab. 1: Häufigkeit der Pyelonephritis (Pns) und Harnwegsinfekt (Hwi) bei Diabetikern und Nichtdiabetikern.

Harnwegserkrankungen doppelt so häufig erkrankt waren wie Nichtdiabetikerinnen (48,0 % zu 24,5 %). Dieser Unterschied ist statistisch hochsignifikant ($p < 0,01$) und am augenfälligsten bei diabetischen Frauen mit einer Pyelonephritis (24,4 % zu 9,2 %).

Dagegen ist die Wahrscheinlichkeit, das Ergebnis - 11,2 % Pyelonephritishäufigkeit bei diabetischen Männern zu 8,8 % bei nichtdiabetischen Männern, bzw. 10,4 % Harnwegsinfekthäufigkeit bei diabetischen Männern zu 9,1 % bei nicht diabetischen Männern - zu erhalten, wenn kein Unterschied zwischen den Diabetiker- und Nichtdiabetikerkollektiven besteht, zwischen 10 % und 50 %, bzw. über 50 %. Somit besteht keine Signifikanz.

2. Der Chi-Quadrat Test.

Die Ergebnisse wurden statistisch unter Anwendung des χ^2 (Chi-Quadrat) Test gesichert.
Die Differenzierung zwischen beobachteter und theoretischer Häufigkeit wird quadriert, die Summe durch die beobachtete Häufigkeit

dividiert - für jede der gebildeten Klassen - und dann werden die Ergebnisse aufaddiert. Der so gefundene Wert ergibt den Testwert Chi-Quadrat.

Bei der Beurteilung der Chi-Quadrat-Werte gilt, daß eine Unterschreitung der Wahrscheinlichkeit von 95 % das Vorliegen einer Normalverteilung ausschließt.
Die Ablesung der Wahrscheinlichkeitswerte erfolgt in der Tabelle der Signifikanzschranken der Chi-Quadrat-Verteilung unter Berücksichtigung der Zahl der Freiheitsgrade.

Im häufigen Spezialfall der Vierfeldertafel, die bei den vorliegenden Berechnungen Verwendung fand, ist der Freiheitsgrad $v = 1$. (Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 1960).

3. Häufigkeit aller bei Diabetikern beobachteten Nieren- und Harnwegsinfektionen.

Unter 792 Diabetikern (= 100 %) wiesen 445 (= 56,2 %) einen pathologischen Nierenbefund bzw. einen Harnwegsinfekt auf (s. Tab. 2).

a) Diabetische Nephropathie - Glomerulosklerose.

43 Patienten (5,4 %) sind der Gruppe der diabetischen Nephropathie zugerechnet worden. (In jedem Fall bestand der Diabetes mellitus länger als 5 Jahre). Unter diesem Begriff haben WILSON, ROOT und MARBLE drei Krankheiten zusammengefaßt, die pathologisch-anatomisch ganz klar, klinisch jedoch schwierig, zum Teil auch nicht, voneinander abgrenzbar sind. Glomerulosklerose, Arteriolosklerose und Pyelonephritis treten in wechselnd starker Ausprägung der anteiligen Einzelkrankheiten auf. Neben nodulären Glomerulumveränderungen , dem eigentlichen "Kimmelstiel-Wilson-Syndrom", können auch diffuse vorhanden sein, die als typisch aber nicht spezifisch für den Diabetes mellitus gelten. Ausserdem findet man bei fortgeschrittenen

Glomerulosklerosen ebenfalls unspezifische Fibrinoidablagerungen. Das isolierte Vorkommen der nodulären interkapillären Glomerulosklerose ist eine Seltenheit; fast regelmäßig bestehen gleichzeitig arteriolosklerotische Veränderungen (BELL, SINGER u. DITSCHERLEIN, SPÜHLER u. ZOLLINGER) und oft eine Pyelonephritis (DITSCHERLEIN 1963; WILSON, ROOT u. MARBLE).

aa) Zur Definition der Begriffe:

Die Bedeutung der reinen nodulären Glomerulosklerose ist für die klinische Symptomatik gering. Nur für ihr morphologisches Phänomen sollte nach GELLMANN et al. und REUBI die Bezeichnung "Kimmelstiel-Wilson-Läsion" oder "Glomerulosklerose, Typ Kimmelstiel-Wilson" Verwendung finden. Diese Autoren plädieren dafür, die Benennung "Kimmelstiel-Wilson-Syndrom" nicht mehr zu gebrauchen, damit die Möglichkeit zur klinischen oder morphologischen Interpretation ausgeschlossen und ein Mißverständnis vermieden wird. Aus diesen Überlegungen heraus hat LATOTZKI zwei neue Begriffe eingeführt. Er stellte die "unverwischte diabetische Nephropathie" der "gemischtförmigen diabetischen Nephropathie" gegenüber. Zu Recht verweist SINGER darauf, daß eine solche Differenzierung nicht erforderlich sei, weil die "Nephropathie" nach der Definition von WILSON, ROOT und MARBLE bereits die Gemischtförmigkeit beinhalte. Die Gepflogenheit im angloamerikanischen Schrifttum, die unverwischte diabetische Nephropathie" ohne Nachweis anderer Nierenaffektionen - auch im klinischen Bereich als Glomerulosklerose zu bezeichnen und den Begriff der Nephropathie den gemischtförmigen Bildern (zusätzliche Pyelonephritis und/oder Hypertonie) vorzubehalten, werde den klinisch - morphologischen Beziehungen gerechter. Nach dieser Definition werden auch im folgenden diese Begriffe verwendet werden.

21 Fälle konnten nach strenger Auswahl als Glomerulosklerosen schweren Grades angesprochen werden. Als unabdingbare

Diagnose	Kranke	in %
1. Schwere Glomerulosklerose	9	1,1
2. Schwere Glomerulosklerose + Harnwegsinfekt	12	1,5
3. Schwere Nephropathie	10	1,3
4. Mittelschwere Nephropathie mit vorherrschender arteriolosklerot. Komponente	21	2,7
5. Mittelschwere Nephropathie mit vorherrschender pyelonephrit. Komponente	12	1,5
6. Mittelschwere Glomerulosklerose	61	7,7
7. Mittelschwere Glomerulosklerose + Harnwegsinfekt	19	2,4
8. Leichte Glomerulosklerose	24	3,0
9. Leichte Glomerulosklerose + Harnwegsinfekt	5	0,6
10. Pyelonephritis	98	12,4
11. Harnwegsinfekt	99	12,5
12. Nierensteine ohne Entzündungszeichen	11	1,4
13. Sonstige Nierenkrankheiten	38	4,8
14. Stauungsproteinurie	26	3,3
	445	56,2

Tab. 2: Aufschlüsselung von 445 Diabetikern mit einem pathologischen Nierenbefund und/oder einer Harnwegsinfektion nach klinischen Kriterien.

Kriterien galten konstante, große Proteinurie (täglicher Eiweißverlust über 3 g nach Esbach) und fortgeschrittene diabetische Retinopathie - Stad. III + Stad. IV (nach LUNDBAEK). Andere ätiologische Erklärungen für die Proteinurie mußten in hohem Maße unwahrscheinlich sein; ihre Wertigkeit bestand per exclusionem. Von den Symptomen: Oedeme, charakteristische Dysproteinaemie, Hypertonie und Niereninsuffizienz-Zeichen eines fortgeschrittenen Leidens- und hohe Blutzucker-Nierenschwelle, waren wenigstens drei in allen Fällen vorhanden. Die Retinopathie wurde nach folgenden Symptomen eingeteilt:

Stadium I:	Phlebopathie und einzelne Mikroaneurysmen
Stadium II:	Zahlreiche Mikroaneurysmen, Hämorrhagien und Exsudate
Stadium III:	Proliferative progressive Retinopathie
Stadium IV:	Stad. III + maligne Hypertonie.

Zeichen einer floriden Pyelonephritis (3.) lagen bei weiteren 10 Patienten vor, die, bezogen auf die Glomerulosklerose, dieselbe schwere Symptomatik aufwiesen, wie die unter 1. und 2. aufgeführten. 7 mal wurde die Diagnose Glomerulosklerose, Typ Kimmelstiel-Wilson, autoptisch bestätigt. Während bei allen 31 Fällen (1. - 3.) die ophthalmologische Untersuchung eine für eine interkapilläre Glomerulosklerose mit maligner Hypertonie geradezu pathognomonische Retinopathia diabetica nachwies, ließen 4 Fälle dieser Gruppe mit denselben gravierenden Augenveränderungen den entsprechend schweren, renalen Befund vermissen.

29 Fälle wurden zu einer Gruppe zusammengefaßt, bei denen nur geringfügige Zeichen einer Nephropathie, d.h. geringe Retention harnpflichtiger Substanzen oder Kreatinin- und Harnstoffwerte ständig an der Normobergrenze und/oder geringgradige Proteinurie, meist inkonstant, bestanden. Die Proteinurie mußte in jedem Fall vorhanden sein. Oft betrug die Diabetesdauer weniger als 5 Jahre und die diabetische Retinopathie lag höchstens in ihrem Anfangstadium vor.

In den verbleibenden 113 Fällen, deren klinisches Bild weder der massiven Symptomatik von 1. - 3., noch den geringfügigen Zeichen von 8. und 9. entsprach, stand 12 mal die pyelonephritische und 21 mal die arteriolosklerotische Komponente im Vordergrund.

Eine ausgeprägte Hypertonie läßt beim Diabetiker meist eine stärkere Arteriosklerose vermuten. Die Blutdruckwerte in Gruppe 4 lagen diastolisch in allen Fällen über 100 mm Hg.; am Augenhintergrund bestanden ausgeprägte Zeichen eines sklerotischen und hypertonischen Fundus mit Blutungsherden. Alle Patienten dieser Gruppe hatten eine konstante Proteinurie.

b) Die entzündlichen Nieren- und Harnwegsaffektionen.

In 276 Fällen (34,8 %) bestand eine bakteriell entzündliche Erkrankung der Nieren oder der ableitenden Harnwege. Gut die Hälfte dieser Patienten, nämlich 141 (17,8 %) hatten eine Pyelonephritis, siehe Tab. 3, unter denen wiederum 23 (2,9 %) außerdem an einer Urolithiasis erkrankt waren. 43 mal waren Pyelonephritis bzw. 36 mal Harnwegsinfekt und Glomerulosklerose kombiniert. Bei 3 Patientinnen war es zu einer Papillennekrose gekommen, bei einer weiteren ergab sich dieser Verdacht nach der Röntgenaufnahme. 13 Patienten (bei 9 war eine langdauernde, saluretische Behandlung vorausgegangen) hatten eine schwere Hypokaliaemie. 2 Patienten gingen an einer pyelogenen Sepsis zugrunde. Einmal trat das seltene hyperchloraemische, hyperosmolare, nicht acidotische Coma diabeticum auf. Die Trennung in Pyelonephritis und Harnwegsinfekt erfolgte in Anlehnung an OTTO unter teilweiser Modifizierung der von ihm angegebenen Kriterien.

bb) Kriterien zur Diagnose "Pyelonephritis" und "Harnwegsinfektion".

Eine Pyelonephritis wurde angenommen, wenn ein typisch "entzündlicher" Befund - ätiologisch sonst nicht erklärbare

Beschleunigung der BSG mit Bakteriurie und/oder Leukozyturie (mehr als 5 Zellen pro Blickfeld im Kathetersediment bzw. im Mittelstrahlurin bei üblicher Technik) mit einer funktionellen oder anatomischen Veränderung im Isotopennephrogramm und/oder im intravenösen Pyelogramm und/oder mit einem pathologischen Phenolrottest gekoppelt war. Dabei galt als conditio sine qua non, daß mindestens zwei von den Untersuchungen, intravenöses Pyelogramm, Isotopennephrogramm und wenigstens zweimaliger Erregernachweis pathologisch ausfiel. Dem Nachweis von Leukozytenzylindern kam eine pathognomonische Bedeutung zu.

Ein Harnwegsinfekt wurde diagnostiziert, wenn eine konstante Bakteriurie und/oder eine Leukozyturie bestand, während die Phenolrotprobe und soweit durchgeführt das Isotopennephrogramm und auch das i.v. Pyelogramm normale Befunde ergaben.

Der Nachweis von Glitzerzellen (Sternheimer-Malbin-Zellen), nach NIETH peroxydaseaktive Leukozyten, konnte zur Unterscheidung zwischen Pyelonephritis und Harnwegsinfekt nicht beitragen. In Verdachtsfällen wurde ihr Fehlen jedoch gegen das Vorhandensein einer Pyelonephritis gewertet.

Von 398 diabetischen Frauen waren 191 (97 an Pyelonephritis und 94 an Harnwegsinfekt) erkrankt, das sind 48 %. Bei 394 Männern belaufen sich die 85 Fälle (Pyelonephritis 44, Harnwegsinfekt 43) auf 21,6 % (s. Tab. 1). Unter 141 Fällen mit Pyelonephritis waren 44 Männer = 31 % und 58 Frauen = 69 %. Bei 135 Harnwegsinfekten entfielen 41 = 30 % auf Männer und 94 = 70 % auf Frauen. Harnwegsinfekte und Pyelonephritiden kamen innerhalb des Diabetiker- wie Nichtdiabetikerkollektivs (sogar innerhalb von weiter differenzierten Patientengruppen, siehe Abbildungen 2a und 2b) etwa gleich häufig vor.
Die Pyelonephritis macht etwa 1/3 der Fälle der klinisch manifest mit Nierensymptomen erkrankten Diabetiker aus.

Jahr	Diabetiker	Pyelonephritiden mit positivem Erregernachweis	Pyelonephritiden mit negativem Erregernachweis	insgesamt	Harnwegsinfekt mit positivem Erregernachweis	Harnwegsinfekt mit negativem Erregernachweis	insgesamt	Pyelonephritiden + Harnwegsinfekt mit positivem Erregernachweis	Pyelonephritiden + Harnwegsinfekt mit negativem Erregernachweis	insgesamt	
1962	185	16	15	31	8	29	37	24	44	68	36,8 %
1963	200	16	15	31	17	16	33	33	31	64	32,0 %
1964	185	21	13	34	13	15	28	34	28	62	34,0 %
1965	222	28	17	45	21	16	37	49	33	82	37,4 %
1962-1965	792	81 10,2 %	60 7,6 %	141 17,8 %	59 7,4 %	76 9,6 %	135 17,0 %	140 17,6 %	136 17,2 %	276 34,8%	34,8 %

Tab. 3: Aufschlüsselung der entzündlichen Nieren- und Harnwegserkrankungen nach Jahren sowie positivem bzw. negativem Harnkeimnachweis.

Unter allen Pyelonephritiden mit Diabetes mellitus verliefen während der stationären Behandlung 17 Fälle = 12 % mit einer Temperaturerhöhung, und 25 mal (18 %) äußerten die Patienten Nierenlagerschmerzen bei eindeutiger Druck- und Klopfschmerzhaftigkeit dieser Region.

Nur bei der Hälfte der Pyelonephritiden und Harnwegsinfekte bestand eine konstant nachweisbare Bakteriurie (s. Tab. 3).

c) Sonstige Nierenkrankheiten:

11 Patienten hatten Nierensteine, bei allen fehlten die Zeichen einer floriden oder chronischen Nephritis. In 8 Fällen hatte sich eine Hypertonie entwickelt, die in einem Fall schon vor dem Steinleiden bekannt war.

38 Patienten litten an Nierenkrankheiten unterschiedlicher Ätiologie (Mißbildungen, tumoröse Prozesse ..). Darunter waren 2 Kranke mit einer akuten interstitiellen Nephritis und 5 mit einer Glomerulonephritis.

26 Patienten wiesen eine zum Teil erhebliche Proteinurie (mitunter mit leichter Retention) als Folge einer Herzinsuffizienz auf. Nach erfolgter Herz-Kreislaufbehandlung verschwand sie prompt.

4. Abhängigkeit der Häufigkeit entzündlicher Nieren- und Harnwegsinfektionen von einzelnen Faktoren eines Diabetes mellitus.

Im folgenden wird untersucht, welche Zusammenhänge sich zwischen dem Diabetes mellitus und der Häufigkeit bakteriell entzündlicher Nieren- und Harnwegserkrankungen herstellen lassen.

Abbildung 1b zeigt, daß letztere nicht sicher von der Dauer der Zuckerkrankheit abhängt. Allenfalls scheinen Pyelonephritiden und Harnwegsinfekte nach 20-jähriger Laufzeit häufiger

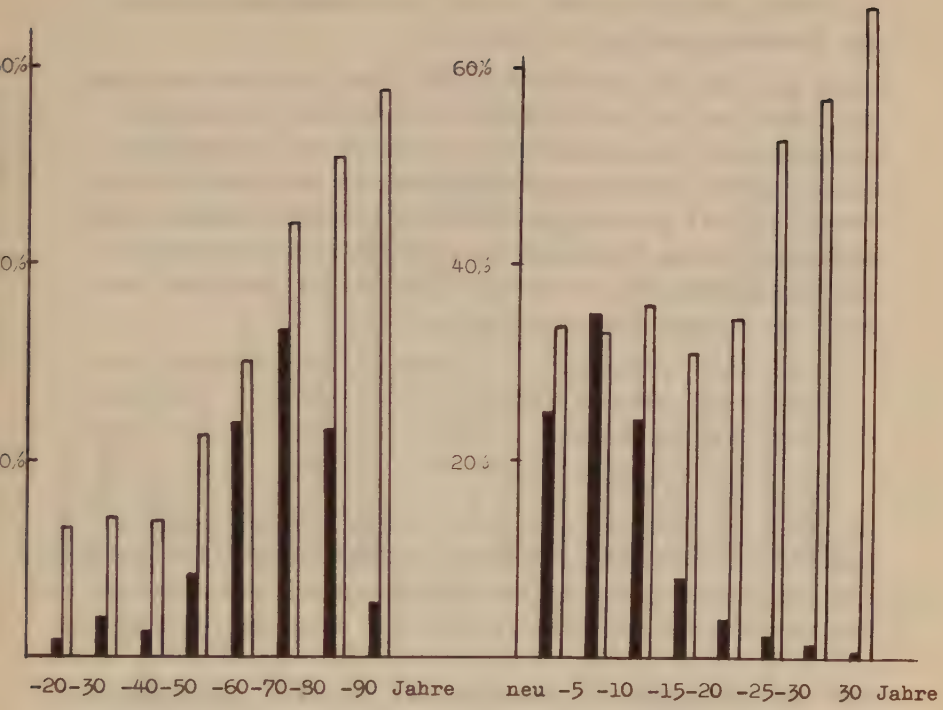

Abb. 1 a: Abb. 1 b:

Die schwarzen Säulen repräsentieren die Verteilungshäufigkeit der 276 = 100 % Diabetiker mit entzündlichen Nieren- und Harnwegsinfektionen nach ihrem Lebensalter (Abb. 1a) und ihrer Diabetesdauer (Abb. 1b) aufgeschlüsselt. In den hellen Säulen kommt die Häufigkeit an entzündlichen Nieren- und Harnwegsinfektionen innerhalb dieser einzelnen Alters- bzw. Diabetesdauerrubriken zum Ausdruck.

zu werden. Dagegen nimmt sie mit fortschreitendem Alter der Patienten stetig zu (Abb. 1a).

Nimmt man als Maß für die Schwere eines Diabetes mellitus die Menge des täglich injizierten Insulins, so ist bei Patienten mit einem hohen Insulinbedarf keine höhere Erkrankungsrate an Harnwegsinfektionen zu ermitteln als bei denen, die mit oralen Antidiabetika behandelt wurden. Eine Abhängigkeit vom Vorliegen bzw. Ausmaß einer Acetonurie lag ebensowenig vor. Es bestand auch keine Beziehung zur Zahl der vorausgegangenen Komata.

235 adipöse Frauen	waren in	139	Fällen	= 59 %
163 nicht adipöse Frauen	"	52	"	= 32 %
170 adipöse Männer	"	39	"	= 23 %
224 nicht adipöse Männer	"	46	"	= 20 %

an einer Pyelonephritis und/oder einem Harnwegsinfekt erkrankt. Der Unterschied zwischen adipösen und nicht adipösen Diabetikerinnen ging zum Teil zu Lasten des höheren Durchschnittsalters in der Gruppe der adipösen Patientinnen.

Eine gute Relation ist zwischen der "Schwere" der Nephropathie gemessen an der Zahl und Ausprägung der charakteristischen Symptome (Hypertonie, Proteinurie, erhöhte Nierenschwelle für Glukose, Niereninsuffizienz, Dysproteinämie, Ödeme, Retinopathia diabetica) und der Häufigkeit der Pyelonephritis resp. des Harnwegsinfektes herzustellen; wobei das Stadium der Retinopathie am zuverlässigsten das Ausmaß der vaskulären Läsionen offenbart und "vor Augen" führt, weshalb ihrer Aussage eine übergeordnete Rolle vor den anderen Symptomen zugemessen wurde (Abb. 3).

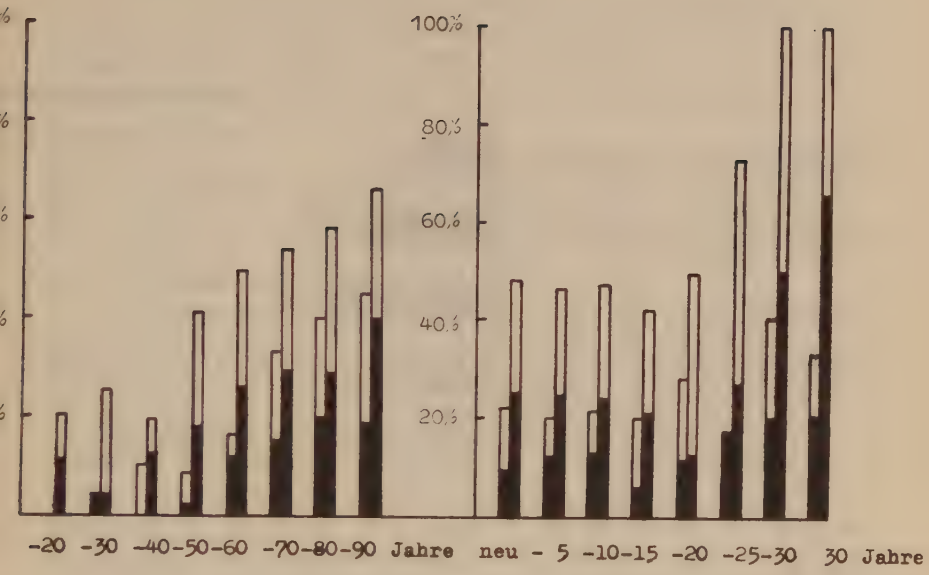

Abb. 2 a: Abb. 2 b:

Häufigkeit der bakteriell entzündlichen Infektionen der oberen und unteren Harnwege in Abhängigkeit vom Lebensalter der Diabetiker (Abb. 2a) und von der Diabetesdauer (Abb. 2b), getrennt nach Geschlecht (die linke Säule einer Gruppe zeigt jeweils die Anzahl der männlichen Patienten, die rechte die der weiblichen Patienten an) und Pyelonephritiden (dunkler Teil einer Säule) und nach Harnwegsinfekten (heller Teil einer Säule).

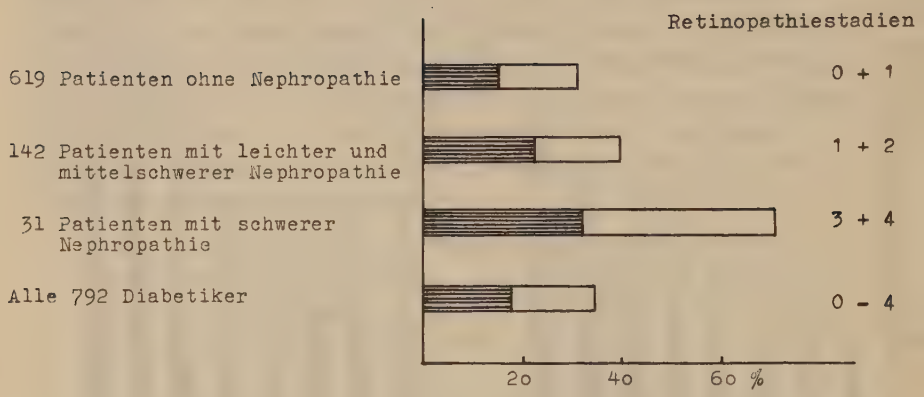

Abb. 3:
Häufigkeit der Pyelonephritiden ▬ und Harnwegsinfekte ▭ in Beziehung zur Schwere der Nephropathie- wichtigstes Kriterium zur Aufteilung der Diabetiker in diese Gruppen: Grad der diabetischen Retinopathie; im übrigen s. Text zu

5. Harnkeime bei Diabetikern:

Bei den bakteriell entzündlichen Nieren- und Harnwegsinfektionen herrschen Keime der Coligruppe vor, gefolgt von Streptococcus faecalis und Proteusbakterien. Alle übrigen Erreger sind der Häufigkeit nach von untergeordneter Bedeutung (s.Tab. 4).

Das Erregerspektrum der Pyelonephritis (Kriterien zur Diagnose Pnss. oben) zeigt keine grobe Abweichung von dieser Verteilung; Coli sind etwas häufiger, Streptococcus faecalis treten zurück.

Deutlich ist eine Verschiebung zugunsten von Strep.faec. und Proteus neben einem auffälligem Rückgang von Coli abzulesen, wenn man die Verteilungshäufigkeit der Keime des Jahres 1960 mit der des Jahres 1966 vergleicht. Streptococcus faecalis hat den Häufigkeitsbereich von Coli praktisch erreicht. Berücksichtigt man dazu die Aussage der beiden letzten Gruppen aus Tab. 4, so sind es die typischen Mischinfektionskeime, die zugenommen haben (vgl.GAYER, WUNDT u.HAUG).

In 233 erregerpositiven Urinuntersuchungen von Diabetikern aus den Jahren 1960 -1966 wurden 358 pathogene Harnkeime nachgewiesen. Somit entfallen auf eine erregerpositive Harnprobe 1,5 pathogene Keime. Diese Relation (= Mischinfektionsindex) verschiebt sich bei einer Berechnung pro Jahr in engen Grenzen zwischen 1,6 und 1,4.

137 Urinuntersuchungen mit einem pathogenen Keim standen 72 mit je 2, 20 mit je 3 , 3 mit je 4 und 1 mit 5 verschiedenen Keimen gegenüber. Auf 137 Monokulturen entfielen 96 Mischkulturen, was einem Verhältnis von 10 : 7 gleichkommt.

Unter den 72 Mischkulturen mit 2 verschiedenen Erregern überwog bei weitem die Kombination Coli - Strep. faec. (33 mal) vor Strep. faec. - Proteus und Strep. faec. - Staph. aur. (je 4 mal). Unter den 20 Urinbefunden mit 3 verschiedenen Erregern herrschte die Kombination Coli - Strep. faec. - Proteus (9 mal) vor Coli - Strep. faec. - Aerob. aerog. (4 mal) vor. Es ist also zu erwarten, daß un-

	Alle erreger-pos.Harnproben 1960-1966	Pyelonephritis 1960-1966	Alle erreger-pos.Harnproben 1960	Alle erreger-pos.Harnproben 1966	Monokulturen 1960-1966	Mischkulturen 1960-1966
E. coli	34	36	37	30	45	28
E. paracoli	7	8	9	5	9	5
E. Freundii	1	1	-	-	-	1
"Coligruppe"	42	45	46	35	54	34
Strept. faec.	27	23	19	28	18	32
Proteus	8	9	4	11	7	10
Staph.aur.	5	7	5	6	4	6
Aerob.aerog.	5	6	6	8	5	4
Ps. aerug.	4	4	9	3	2	4
Rest	9	6	11	9	10	10

Tab. 4: Prozentuale Verteilung pathogener Harnkeime bei hospitalisierten Diabetikern aus den Jahren 1960 - 1966. (358 pathogene Keime aus 233 Urinuntersuchungen).

gefähr jede 2. Harnprobe mit positivem Erregernachweis bei Diabetikern zwei und jede 10. drei verschiedene pathogene Keime enthält.

Auf die Harnproben von 1376 Diabetikern bezogen, liegt die Infektionsfrequenz für Sarzinen (69 mal) bei 5 %; etwa zwei Drittel dieser Keime sind mit anderen Mikroorganismen vergesellschaftet.

6. Resistenzverhalten der Harnkeime.

Schließlich wurde das Resistenzverhalten der Harnkeime bei Diabetikern untersucht (Tab. 5).

Die Antibiogramme wurden im Diffusionstest durchgeführt (Blättchen- und Zahnradtest). Auf den Nährböden, die aus 8 %igem Hammelblutagar bestanden, wurden folgende Testdosen eingesetzt:

Streptomycin	10 µg	Penicillin G	2 IE
Chloramphenicol	40 µg	Penicillin G	20 IE
Polymyxin E	100 µg	Penicillin G	200 IE
Nitrofurantoin	32 µg	Ampicillin	16 µg
Tetracyclin	20 µg	Oxacillin	2 µg
Kanamycin	10 µg	Oleandomycin	10 µg
Sulfamethin	800 µg	Erythromycin	10 µg
		Nalidixinsäure	30 µg

Es wurde vermutet, daß unter diesen Kranken resistente Bakterien in einem höheren Prozentsatz vorkommen als bei der Durchschnittsbevölkerung. Falls dies zuträfe, ließe sich eine Häufung der Pyelonephritis und des Harnwegsinfektes bei Zuckerkranken damit in Zusammenhang bringen.

Wie jedoch aus Abb. 4 hervorgeht, unterscheiden sich die Keime der beiden Untersuchungsreihen in ihrer Empfindlichkeit nicht wesentlich. Die zumeist etwas günstigere Resistenz-

situation bei Diabetikern dürfte damit zu begründen sein, daß in dieser Gruppe auch Antibiogramme von Patienten aus weiter zurückliegenden Jahren (bis 1960) enthalten sind. Allerdings wurden im Beobachtungszeitraum (1960-1966) die Mengen der eingesetzten Testsubstanzen in einigen Fällen erhöht - was, wie aus den Untersuchungen von GAYER, WUNDT und HAUG hervorgeht, nicht gleichgültig ist - und zwar bei:

Tetracyclin	von 10 ug auf 20 ug	(1961)
Chloramphenicol	von 10 ug auf 40 ug	(1961)
Nitrofurantoin	von 20 ug auf 32 ug	(1961)
Ampicillin	von 4 ug auf 16 ug	(März 1965).

Doch scheint dieser Tatsache nur eine kurzfristige Bedeutung zuzukommen, da die Resistenz gegen die gebräuchlichen Antibiotika bei allen Keimen von 1960 - 1966 - wenn auch in unterschiedlicher Intensität - zugenommen habe.

Die beste Hemmwirkung bei E. coli hatten Nalidixinsäure, Kanamycin und Polymyxin B. Die Versagerquote ist bei Streptomycin, Chloramphenicol und Nitrofurantoin mit rund 20 % gleich groß. Noch schlechter sind die Verhältnisse bei Ampicillin (38 % resistenter Stämme), Tetracyclin (48 %) und Sulfonamiden (53 %).

Mit Penicillin, Tetracyclin, Polymyxin B und Sulfonamiden sind bei Streptococcus faecalis nur 20 - 30 % aller Stämme zu beeinflussen. Das schlechte Abschneiden von Oxacillin überraschte insbesondere. Die besten Ergebnisse ließen sich mit Ampicillin, Nitrofurantoin, Erythromycin und Oleandomycin erzielen. Überzeugend ist die Wirkung von hochdosiertem G - Penicillin auf Strep. faec. (und Staph. aur.) Entgegen pupli zierten Untersuchungsergebnissen der letzten Jahre sind unter Chloramphenicol nur noch 2/3 der isolierten Keime und unter Kanamycin nur noch die Hälfte empfindlich.

Mit Abstand die beste Empfindlichkeit wies Proteus unter Nalidixinsäure auf. In der Wirksamkeit folgen Kanamycin, Ampicillin, Chloramphenicol und Streptomycin. Die Sulfonamide fallen als Therapeutika praktisch aus.

Weniger kompliziert ist in der Regel die Behandlung der Staph. aur.-Infektionen. Kanamycin, Nitrofurantoin, Oxacillin, Oleandomycin, Erythromycin und hochdosiertes G - Penicillin stehen mit guter Wirksamkeit zur Verfügung. Ausgesprochen günstig ist die Resistenzsituation bei nicht hämolysierenden Streptokokken. Die Stämme waren unter den üblichen Antibiotika zumeist in über 80 % empfindlich.

Als naher Verwandter des E. coli war Aerobacter aerog. am empfindlichsten für Nalidixinsäure, danach für Polymyxin B und Kanamycin. Ampicillin ist zu 85 % wirkungslos.

Am ungünstigsten stellt sich die Resistenzsituation bei Pseud. aerug. dar, der lediglich unter Polymyxineinwirkung hoch empfindlich ist. Auf Chloramphenicol und Kanamycin spricht nur noch jeder zweite Keim an.

Da Streptomycin, Chloramphenicol, Nitrofurantoin, Kanamycin und Sulfonamide (Ampicillin kann wegen seiner im Verhältnis vergleichbar häufigen Testung mit einbezogen werden) bei einer konstanten Zahl derselben Patienten geprüft worden sind, ergibt die auf die Summe aller Stämme berechnete Empfindlichkeit ein direktes Maß für die voraussichtliche Wirksamkeit dieser Medikamente bei ungetesteter Anwendung - wobei natürlich die Erregerverteilung noch nicht in Rechnung gestellt wurde. Kanamycin mit der breitesten Wirksamkeit verbietet sich bei fortgeschrittenen Nierenleiden wegen seiner Nephrotoxizität von selbst. Am günstigsten schneidet Chloramphenicol ab, gefolgt von Nitrofurantoin und Ampicillin.

	Strepto-mycin			Chlor-amphenicol			Nitro-furantoin			Tetra-cyclin		
E. coli	136	113	83	136	109	80	136	110	81	136	71	52
Strept.faec.	86	17	20	86	63	63	86	75	87	86	29	34
Bact.proteus	30	17	57	30	18	60	30	1	3	30	3	10
Staph.aur.	16	8	50	16	10	63	16	14	88	16	7	44
Aerob.aerog.	16	10	63	16	9	56	16	1	6	16	6	37
Pseud.aerug.	13	6	46	13	7	54	13	0	0	13	3	23
Summe:	297	171	57	297	216	73	297	201	68	297	119	40

	Polymyxin B (Colistin)			Kanamycin			Sulfonamide (Durenat)			Ampicillin		
E. coli	136	128	94	136	133	98	136	64	47	87	54	62
Strept.faec.	86	5	6	86	45	52	86	8	9	58	54	93
Bact.proteus	30	0	0	30	24	80	30	5	17	23	14	61
Staph.aur.	16	1	6	16	15	94	16	9	56	8	5	63
Aerob.aerog.	16	15	94	16	13	81	16	3	19	13	2	15
Pseud.aerug.	13	13	100	13	6	46	13	8	62	8	1	12
Summe:	297	162	54	297	236	79	297	97	33	197	130	66

	Oxacillin			Nalidixin-säure			Oleando-mycin			Erythro-mycin		
E. coli				72	71	99						
Strep.faec.	60	22	37				83	69	83	77	66	86
Bact.proteus				21	21	100						
Staph.aur.	8	7	88				16	14	88	16	14	88
Aerob.aerog.												
Pseud.aerug.				5	3	60						

	Penicillin G 2 IE			Penicillin G 20 IE			Penicillin G 100 IE			
E. coli										
Strep.faec.	82	24	29	34	30	88	34	33	97	
Bact.proteus							6	4	67	
Staph.aur.	16	7	44	16	10	63	14	13	93	
Aerob.aerog.										
Pseud.aerug.										

Tab. 5: Ergebnisse von 297 Antibiogrammen der Jahre 1960 - 1966 bei Diabetikern. Empfindlichkeit von Harnkeimen

Die jeweils linke Spalte unter dem Antibiotikum gibt die Zahl der Teststämme, die mittlere die Zahl und die rechte den prozentualen Anteil der empfindlichen Stämme an.

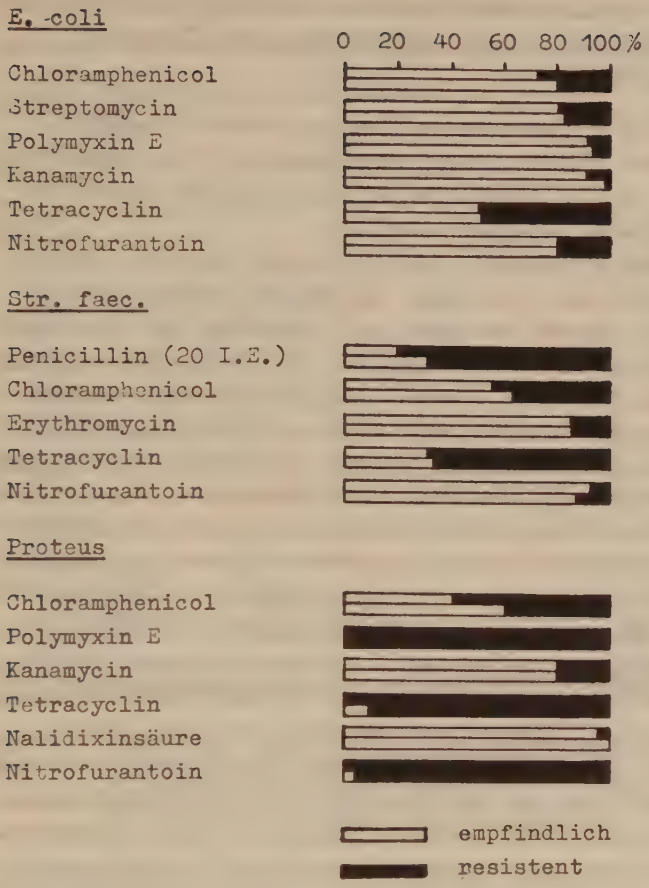

Abb. 4:

Resistenzverhalten der drei häufigsten Harnkeime. Vergleich von zwei unabhängig voneinander erhobenen Untersuchungsergebnissen. In der oberen Hälfte einer Säule sind die Befunde von Gayer, Wundt und Haug (von der Med. und Chir. Klinik Tübingen 1965) in der unteren unsere (von Diabetikern der Med. Klinik Tüb.) dargestellt.

7. Beispiel einer raschen Besserung des Zuckerstoffwechsels unter der antibiotischen Behandlung eines "banalen" Harnwegsinfektes.

Den Wert einer antibiotischen Therapie eines Harnwegsinfektes mit der gleichzeitigen Auswirkung auf die Zuckerstoffwechsellage, die im nachfolgenden Fall eklatant gebessert wurde, mag dieses Beispiel erhellen:

Eine 74 jährige Patientin deren Diabetes mellitus seit 4 Jahren bekannt war, kam wegen zunehmender Durchblutungsstörungen im rechten Bein und des Verdachtes auf eine diabetische Polyneuritis zur Aufnahme. Vor einem Jahr war die Absetzung zweier Zehen rechts wegen diabetischer Gangrän und eine lumbale Grenzstrangresektion durchgeführt worden. Im wesentlichen wurden eine primär chronische Polyarthritis (ohne Serumaktivitätszeichen) mit erheblicher Arthrosis deformans beider Kniegelenke, peripheren Durchblutungsstörungen infolge einer allgemeinen Arteriosklerose mit schwerer Ausprägung an den unteren Extremitätenarterien und eine Linksdilatation des Herzens diagnostiziert. Blutbild- und Bluteiweißveränderungen, sowie eine Beschleunigung der BSG n.W. auf 47/76 mm konnten durch die rheumatische Erkrankung gedeutet werden. Elektrolyte und Fermente waren normal. Cholesterin 175 mg%, keine Retention harnpflichtiger Substanzen. RR 165/75 mm Hg. Im Urin fiel außer einer konstanten Bakteriurie (in der Katheterurin-Kultur wuchsen Parakolibakterien, die nach der Resistenztestung auf Chloramphenicol gut empfindlich waren) nur eine mäßige Leukozyturie auf (3-5 Leuko im Blickfeld einer Katheterurinprobe). Beschwerden von seiten des Harnwegsinfekts äußerte die Patientin nicht.

Eine befriedgende Einstellung des Diabetes konnte allerdings trotz sehr disziplinierter Einhaltung der Diät (120 KH, 60 EW, 40 F) und Gabe eines oralen Antidiabetikums (2 Tbl. Redul tägl.) zunächst nicht erreicht werden. Die Blutzucker-Werte lagen um 250 mg% und stiegen im Tagesprofil bis 416 mg% an, die Urinzuckerausscheidung schwankte zwischen 20-30g

täglich. Keine Azetonurie. Bei der durch ihre PCP sehr behinderten Patienten trachtete man danach, eine Insulintherapie nach Möglichkeit zu vermeiden.

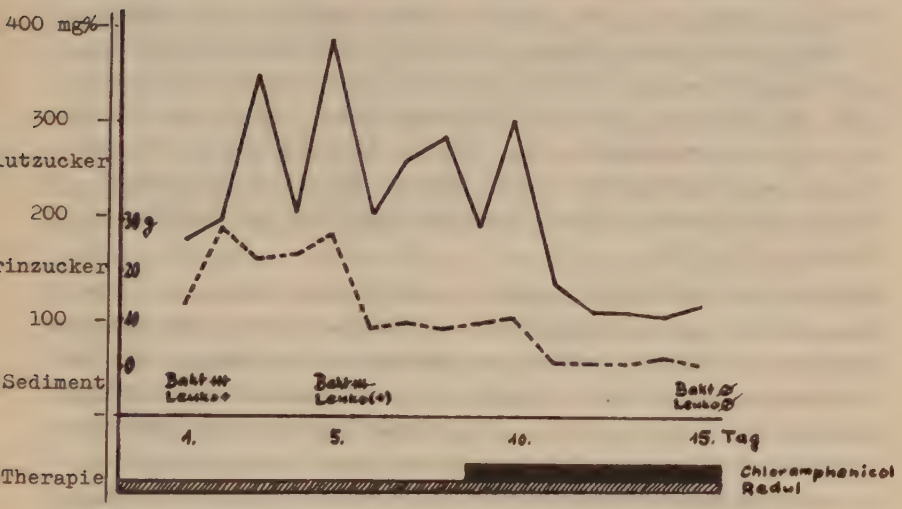

Abb. 5: Erst unter einer antibiotischen Behandlung mit tägl. 1,5 g Chloramphenicol (Paraxin®) regulierte sich der Blutzuckerspiegel bei 120 mg% ein.

Die Blutsenkung ging auf 19/34 mm n.W. zurück. Im Urin war die Zuckerausscheidung nur noch in Spuren meßbar. Eine Kontrolluntersuchung des Urins nach 7-tägiger Chloramphenicoltherapie erbrachte einen unauffälligen Sedimentbefund.

Gerade dieser Fall schien geeignet, den ungünstigen Einfluß eines Harnwegsinfektes, der zunächst als simple Randerscheinung ohne Krankheitswert angesehen worden war, auf den Zuckerstoffwechsel aufzuzeigen.

IV. D I S K U S S I O N

1. Zur Frage des Zusammenhangs: Diabetes mellitus - Nieren- und Harnwegsinfektion:

Das Gros der stationär aufgenommenen Diabetiker war erst relativ kurze Zeit mit diesem Leiden behaftet. Bei jedem 3. Patienten dieser Gruppe ließ sich eine Pyelonephritis oder ein Harnwegsinfekt nachweisen. Dies verwundert nicht, wenn man bedenkt, daß die Pyelonephritis, die ja in der Regel vor der Arteriolosklerose und der Glomerulosklerose auftritt, als Frühsymptom einer renalen Affektion in vielen Fällen den Verlauf eines Diabetes mellitus von Anfang an komplizieren kann.

Während die akute Pyelonephritis mit ihrer eindrucksvollen Symptomatik und gut abgegrenztem Krankheitsbild kaum zu verkennen ist (NIETH), wurde die chronische Pyelonephritis als "Lügnerin" unter den Nierenkrankheiten bezeichnet. SPÜHLER spricht von einer geradezu armseligen Symptomatik. SANJURJO ermittelte in seinem Krankengut von Nichtdiabetikern 30 - 35 % oligosymptomatische Pyelonephritiden, und BROD rechnet mit 30 % stummen Verläufen. Eine chronische Pyelonephritis, die KRESBACH und SCHUMACHER in etwa 10 % - in unserem im Durchschnitt etwas jüngeren Nichtdiabetikerkollektiv lag der Anteil bei 9 % (s.Tab.1) - der 2.863 stationären, über 60 Jahre alten Patienten fanden, war in 82,8 % der Fälle bis zum Zeitpunkt ihrer Untersuchung unerkannt geblieben. Im vorliegenden Diabetikerkrankengut betrug die Dunkelziffer der entzündlichen Nieren- und Harnwegsinfektionen in der Altersgruppe der über 50 Jährigen etwa 90 %. Daran mag die Indolenz älterer Patienten einen nicht geringen Anteil haben.
Nach FUCHS werden von den autoptisch diagnostizierten chronischen Pyelonephritiden klinisch erfahrungsgemäß 80 % - nach MOELLER 2/3 - nicht diagnostiziert. KASS hat auf die Häufigkeit asymptomatischer Infektionen bei schwangeren Frauen und

Diabetikern aufmerksam gemacht.

Bei Zuckerkranken fand VEJLSGAARD 88 % asymptomatischer Bakteriurien. SCHNEIDER betont, daß die besondere Eigenart renaler Infektionen gerade beim Diabetes mellitus in dem meist latenten Verlauf bei Fehlen von Fieberschüben und Kreuzschmerzen liegt. Nur 19 % der von ihm untersuchten Diabetiker mit Pyelonephritis zeigten Temperaturanstiege. Diese Tatsache konnten wir in unserem Krankengut, wo nur in 12 % ein febriler Verlauf bestand, bestätigt finden. 18 % der Kranken klagten über Nierenlagerschmerzen mit eindeutiger Verschlimmerung bei der Prüfung auf Klopfschmerzhaftigkeit. Bei den chronischen Pyelonephritiden sind in mehr als einem Drittel der Fälle sowohl wiederholte Urinkulturen, als auch bakteriologische Untersuchungen des bioptisch gewonnenen Nierengewebes steril (GLOOR). SIEGEL betont, daß bei vergleichenden Statistiken (1959/64 und 1965) unter den Laborbefunden die Abnahme des Bakteriennachweises im Sediment um 20 % auf absolut 40 % auffällt. Vergleicht man diese Angaben mit den Verhältnissen bei Diabetikern unseres Untersuchungsgutes, so bewegt sich der Anteil an erregernegativen Urinbefunden bei Pyelonephritiden mit 43 % in derselben Größenordnung. Die oberen und unteren Harnwege sind an der Stelle der Uretereinmündung in die Harnblase durch einen Klappenmechanismus getrennt. Durch diese anatomische Barriere bleiben Harnwegsinfektionen zumeist auf die unteren Harnwege beschränkt. In diesem Zusammenhang gewinnen die Untersuchungen von BRUMFITT und PERCIVAL hinsichtlich einer richtigen Einschätzung der Harnwegsinfektionen an Bedeutung. Bei Patienten mit Symptomen von Seiten der unteren Harnwege, sowie bei Patienten mit asymptomatischer Bakteriurie konnten sie eine aktive Infektion des Nierengewebes nachweisen. Und noch von einer anderen Seite soll die Gefährlichkeit einer oftmals bagatellisierten Cystitis beleuchtet werden:

Bei einer Nachuntersuchung von 44 beschwerde- und symptomfreien Patientinnen, die 17 - 25 Jahre zuvor einen akuten

Harnwegsinfekt durchgemacht hatten, fand HANLEY 11 mal eine chronische Pyelonephritis, 9 mal eine Hypertonie und 6 mal den Ausfall einer Niere!

Es schien also geboten, in unseren Untersuchungen nicht allein die Pyelonephritis, sondern die Harnwegsinfektion im weitesten Sinn zu erfassen.

Trotz ungeklärtem Kausalzusammenhang galt schon lange als bekannt, daß Harnwegsinfektionen beim Diabetes mellitus häufiger auftreten. Später konnten Tierversuche diese Ansicht erhärten:

Diabetische Ratten, die vor allem gegenüber Proteuskeimen weit anfälliger waren als die Kontrolltiere, erkrankten an Infektionen der Harnwege, die zu dem Bild der menschlichen Pyelonephritis eine augenfällige Ähnlichkeit aufwiesen(BOSHELL u. Mitarb.).

Die Zahlen über die Häufigkeit von Pyelonephritiden (17,8 % bei Diabetikern, 9,0 % bei Nichtdiabetikern) und Harnwegsinfekten (17,0 % bei Diabetikern, 12,2 % bei Nichtdiabetikern) erfahren eine wichtige Klärung erst nach ihrer Aufteilung nach dem Geschlecht der Patienten: Die Erkrankungsrate an bakteriell-entzündlichen Nieren- und Harnwegserkrankungen ist nur bei Diabetikerinnen hoch signifikant größer als bei Nichtdiabetikerinnen (48 % zu 24,4 %). OTTO berichtet von 53 %. Da nach ähnlichen Kriterien die Diagnose Pyelonephritis bzw. Harnwegsinfekt im Einzelfall gestellt wurde und nach der Altersverteilung im Krankengut vergleichbare Verhältnisse vorlagen, überraschte die gute Übereinstimmung nicht. Die besondere Gefährdung zuckerkranker Frauen war zuvor bereits in den Ergebnissen von quantitativen Harnkulturen zum Ausdruck gekommen (KASS, PARRISH, HANSEN, VEJLSGAARD).

Zuckerkranke Männer sind oft ebenfalls häufiger erkrankt als nicht zuckerkranke. Der Unterschied ist jedoch meist geringgradig und nicht signifikant. Diese Aussage trifft auch

für Kinder, Jungen wie Mädchen, zu (ETZWILER).

Im übrigen weichen die Angaben über die Häufigkeit von Pyelonephritis bzw. Harnwegsinfekt bei Diabetes mellitus je nach Untersuchungsgut und Methodik zum Teil beträchtlich voneinander ab:
Für die Pyelonephritis nennt KAEDING von klinischer Seite 42 % und SCHNEIDER 7,26 %; von bakteriologischer Seite (über 10^5 Keime pro ml Harn wurde als signifikante Bakteriurie gewertet) gibt RENGARTS 41 % bei Frauen, KASS 18 % bei Frauen und 5 % bei Männern (Bei Nichtdiabetikern: Frauen 6 %, Männer 4 %), HANSEN 18,5 % bei Frauen und 7,5 % bei Männern und VEJLSGAARD 18,8 % bei Frauen und 2,1 % bei Männern an. Zu ähnlichen Ergebnissen waren auch HARRISON und BAILEY, sowie JOUNG und CLANCY gekommen. Von pathologisch-anatomischer Seite schließlich berichten DITSCHERLEIN und GLOOR von 10 %. ROOT und seine Mitarbeiter berichteten von postmortalen Untersuchungen die am New York Deaconess Hospital zwischen 1919 und 1957 durchgeführt worden waren und geben die Häufigkeit von Harnwegsinfektionen unter Diabetikern sogar mit 20 % bis 40,8 % an. SILAGY sah die Pyelonephritis doppelt und AARSETH 3 mal so häufig. MOELLER, DITSCHERLEIN und SILAGY fanden die Pyelonephritis bei Diabetes mellitus 5 mal, GLOOR 3 mal, HANSEN 3 mal bei Frauen, 2 mal bei Männern und VEJLSGAARD 2 - 3 mal bei Frauen - was unseren Ergebnissen gleichkommt - häufiger als bei Nichtdiabetikern.

Der überraschend hohe Anteil an Pyelonephritis und Harnwegsinfekt in unserem Nichtdiabetikerkollektiv ist wohl dem relativ hohen Altersquerschnitt des Krankengutes und der Tatsache, daß hospitalisierte, zum Teil weitgehend bettlägerige Patienten untersucht worden sind, zuzuschreiben. Harnwegsinfekte sind in jedem Altersheim etwas Alltägliches und die Pyelonephritis steht unter den Nierenkrankheiten weit im Vordergrund; bei Inkontinenz in über 80 % der Fälle (MOELLER). Unter bettlägerigen Diabetikern wird ein wesentlich höherer Anteil an Harnwegsinfektionen als unter ambulanten gefunden (RENGARTS). In solchen Fällen scheinen Umstände vorzuliegen, wie bei der

von BOCK und NIETH beschriebenen Häufung der Pyelonephritis bei Patienten mit primär chronischer Polyarthritis, bei denen die Immobilität, die allgemeine Resistenzschwäche und die Skelettentkalkung fördernde Voraussetzungen für die Entwicklung dieser Nierenerkrankung bieten. So fanden BARNARD und Mitarb. unter 100 Autopsien von Diabetikern, die im Krankenhaus gestorben waren, in 30 % signifikante Infektionen des Harntraktes.

Mit Nachdruck wird allenthalben darauf hingewiesen, daß der Diabetes mellitus zu den Faktoren gehört, die zur Entstehung einer Pyelonephritis prädisponieren (BERNING, NIETH u.a.). Bei nicht obstruktiven Formen ist er in erster Linie zu nennen (DITSCHERLEIN). Daraus folgt, daß jede akute Cystitis, wie jeder hartnäckige Harnwegsinfekt den Verdacht auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus lenken sollte.

Die Pyelonephritis beim Zuckerkranken nimmt nicht nur in quantitativer sondern auch in qualitativer Hinsicht eine Sonderstellung ein. Der Diabetes mellitus kann den Übergang der akuten Phase einer Harnwegsinfektion in die chronische mitverursachen. Bei Erwachsenen ist der Übergang einer akuten Pyelonephritis ohne Abflußhindernis, ohne Steine und ohne Bestehen anderer Krankheiten, wie zum Beispiel eines Diabetes mellitus, trotz entsprechender Therapie in eine chronische Pyelonephritis eher selten. Die Ausheilung einer chronischen Pyelonephritis, deren Verlauf durch Papillennekrosen und Abszedierungen kompliziert sein kann, gelingt fast nie. Den Tod verursacht die Pyelonephritis beim Diabetiker etwa doppelt so häufig wie die vaskulären, renalen Erkrankungen, hinter denen sie sonst nach der Häufigkeit den 3. Platz einnimmt (DITSCHERLEIN).

GAYER hebt hervor, daß die durch die Pyelonephritis bedingten Komplikationen des Diabetes mellitus an sich keine besonderen Verlaufsformen der Erkrankung sind, doch eine besondere prognostische Bedeutung haben. Deshalb wird die "Pyelone-

phritis bei Diabetes mellitus" in seiner Einteilung der chronischen Pyelonephritiden nach dem Erscheinungsbild eigens aufgeführt.

ZOLLINGER beobachtete die seltene Form der akuten, nekrotisierenden Pyelonephritis beim Erwachsenen fast nur beim Diabetes sowie nach massiver Cortisonbehandlung und bei M. Cushing. Der Gewebszerfall führte zu einer eigenartigen, mit Rattenfraß zu vergleichenden Zerfallserscheinung der Niere. Histologisch fehlen Abwehrveränderungen abgesehen von der Leukozytenexsudation fast vollkommen.

Der Vollständigkeit halber sollen noch die Candidiasis und die exquisit seltene Pneumaturie des Diabetikers erwähnt werden.

Zumindest bei erwachsenen Diabetikerinnen ist die bakteriell-entzündliche Harnwegsinfektion im weitesten Sinn überaus häufig. Doch die Beziehungen zwischen Diabetes mellitus und Pyelonephritis sind theoretisch vielfältig und praktisch noch nicht zu übersehen. Da der Diabetes mellitus zu einem häufigen Leiden geworden ist (und noch mit einer weiteren Zunahme zu rechnen ist) und da es sich bei der Pyelonephritis, wie aus klinischen und autoptischen Statistiken hervorgeht, um die häufigste Nierenerkrankung überhaupt handelt (nach GLOOR 4,6 % aller Autopsien, nach JACKSON et al. und BROD 6 - 9 % und nach MOELLER 6,4 % von klinischer Seite), dürfte ein unkontrollierbarer Teil der nicht seltenen Fälle, in denen beide "Volkskrankheiten" gleichzeitig bestehen, lediglich Ausdruck eines zufälligen Zusammentreffens sein. Die Dunkelziffer ist bei beiden Krankheiten sehr hoch.

Wegen der noch offenen pathogenetischen Fragen werden die bisher als relevant befundenen Ursachen für die Häufung von Pyelonephritiden zum Teil sehr unterschiedlich in ihrer Bedeutung interpretiert. Angeschuldigt wird in erster Linie eine allgemeine Resistenzminderung. Aus hypothetischen Gründen wird gefolgert, daß Stoffwechselstörungen bei Diabetikern direkt den Abwehrmechanismus gegen Infektionen beein-

trächtigen könnten. Dieser Auffassung ist entgegenzuhalten, daß bisher noch von keinem Untersucher eine Korrelation zwischen dem Schweregrad eines Diabetes mellitus - gemessen nach seiner mehr oder minder guten Einregulierung, dem Vorliegen oder Ausmaß einer Acetonurie, dem Insulinverbrauch oder der Zahl der Comata - und der Häufigkeit von Pyelonephritis und Harnwegsinfektion gefunden wurde. Der Diabetes mellitus per se scheint also nicht verantwortlich zu sein (VEJLSGAARD). MOELLER führt an, daß durch die Therapie mit Sulfonylharnstoffen das Auftreten einer Pyelonephritis beim Diabetiker dementsprechend auch nicht beeinflußt werde, und ergänzt, daß es im Rahmen der diabetischen Grundkrankheit zu einer allgemeinen Infektanfälligkeit und damit auch zu einer Infektion der Harnwege komme. Möglicherweise hat dabei die mittelbare Schädigung der Niere durch die beim Diabetes mellitus häufig auftretenden nierenfernen Eiterherde (Pyodermien, Angina, Sinusitis, Alveolarpyorrhoe ...) mit nachfolgender begünstigter Keimbesiedelung einen noch wichtigeren Einfluß (BOCK u. Mitarb.).

Zur Wirkung der Harnglukose auf das Bakterienwachstum erbringen die Untersuchungen zum Teil konträre Aussagen. O. SULLIVAN und Mitarb. fanden, daß eine Zugabe von 2 % Glukose zu normalem Urin eine Zunahme der signifikanten Bakteriurien um das Vierfache bei der Auszählung nach 2 Stunden bei 37 °C verursachte. Daß die Anwesenheit der Glukose ein günstiges Milieu zur Vermehrung von Mikroorganismen darstellt, ist dagegen aus den Mitteilungen von VEJLSGAARD nicht zu entnehmen: Signifikante Bakteriurien waren über eine Glukoseexkretionsrate von 0 - 60 g/Glukose/24 Std. gleichmäßig gestreut, und bei Patienten, die eine Harnglukoseausscheidung über 60 g/Glukose/24 Std. und eine Ketonurie hatten, bestand in keinem Fall eine signifikante Bakteriurie. Wahrscheinlich sind der hyperosmolare und saure Urin ungünstige Faktoren für das Keimwachstum.

Nach unseren Untersuchungen war die Häufigkeit von Nieren- und Harnwegsinfektionen mit der diabetischen Angiopathie korreliert (Abb. 3). Allerdings muß einschränkend vermerkt werden, daß eine exakte Kategorisierung von Diabetikern nach den oben befolgten, klinischen Gesichtspunkten nicht möglich ist. Vielgestaltig sind die Grundkrankheiten der Nephropathie und vieldeutig ihre Symptome. Entsprechend dem verschiedenen Grad der Nierenschädigung und der häufigen Kombination mit anderen Erkrankungen findet man ohnehin bei der chronischen Pyelonephritis sehr verschiedene Funktionsbilder, wodurch die Deutung der Befunde erschwert wird. (NIETH). So kann diese Untersuchung nur richtungsweisend ausfallen. Doch scheint die von VEJLSGAARD publizierte, im Sinne eines pathologischen Resultates bei quantitativer Bakterienzählung häufiger bei Diabetikern als bei Nichtdiabetikern und häufiger bei Patienten mit Anzeichen der Angiopathie als bei Patienten ohne diese vorkommende Harnwegsinfektion nach unseren Ergebnissen mit einer Niereninfektion gleichzusetzen zu sein. Auch GLOOR hält dafür, daß sich die Häufung der Pyelonephritiden einerseits durch die daniederliegende Abwehr im Zusammenhang mit der generell vermehrten Infektanfälligkeit, andererseits durch die im Rahmen einer Glomerulosklerose auftretende Störung der Nierendurchblutung, welche das Angehen einer bakteriellen Niereninfektion begünstige, erklären lasse. Die klinische Erfahrung geht jedenfalls dahin, daß sich der diabetisch glomeruläre Kapillarschaden häufig mit einem chronischen pyelonephritischen Prozeß kombiniert (OTTO).

Wenn die Häufigkeit von Nieren- und Harnwegsinfektionen mit dem Syndrom der diabetischen Angiopathie assoziiert wäre, sollte sie gleichermaßen eine Korrelation mit der Diabetesdauer aufweisen. Abb. 1 b gibt hierüber keine ausreichende Auskunft. Möglicherweise ist die Laufzeit eines Diabetes mellitus nicht ohne Einfluß, da ja nach einer durchschnittlichen Diabetesdauer von 20 Jahren ein Anstieg

der Erkrankungsrate feststellbar zu sein scheint. Entsprechend dieser Beobachtung teilte VEJLSGAARD ebenfalls eine Zunahme signifikanter Bakteriurien nach diesem Zeitraum mit. Um diese Ansicht beweiskräftig untermauern zu können, wären Untersuchungen an einem Krankengut von nöten, das eine größere Zahl von Langzeitdiabetikern als das vorliegende umfaßt.

PARRISH u.a. sehen die wesentliche Ursache für das häufigere Auftreten der Pyelonephritis im Katheterisieren, das bei Diabetikern häufiger durchgeführt werde als bei andern Patienten und dies aus folgenden Gründen: Erstens ist die Wahrscheinlichkeit, irgendwann in ihrem diabetischen Leben in stationäre Behandlung zu kommen größer und zweitens kann diese Einweisung durch eine Hypo- oder Hyperglykämie bedingt sein, wodurch eine Katheterisierung notwendig wird, um die Diagnose stellen und den Behandlungsverlauf verfolgen zu können. So bringen Diabetiker Voraussetzungen zu häufigerer instrumenteller Manipulation an den unteren Harnwegen mit. Über die Beziehung von vorausgegangenen Katheterisierungen zu der Häufigkeit von Harnwegsinfektionen liegen allerdings widersprüchliche Angaben vor (VEJLSGAARD, HANSEN).

Über interessante Untersuchungen zur Natur dieses bisher noch weitgehend ungeklärten Zusammenhanges - Diabetes mellitus und Harnwegsinfektion - berichtete FAGERBERG: Die Erhebung eines genauen urologischen Status bei Diabetikern erbrachte in überdurchschnittlicher Häufigkeit vergrößerte und atonische Blasen, sowie neurogene Störungen des Sphincter vesicae, also Befunde, die das Risiko einer bakteriellen Infektion des Urogenitaltraktes natürlich erhöhen. Möglicherweise sind also konstitutionelle Anomalien dieser Art mit der Disposition zum Diabetes mellitus genetisch verbunden.

Allerdings gibt es auch Stimmen, die eine Häufung von Harnwegsinfektionen bei Diabetikern negieren (HUVOS und ROCHA, O'SULLIVAN u.Mitarb., OSEASOLM u. Mitarb.) Zwischen vergleichbaren Diabetiker- und Nichtdiabetikerkollektiven konnten diese Untersucher keine signifikante Differenz an Bakteriurien finden. Nun sollte man nicht verkennen, daß die Bakteriurie wohl ein wichtiges, doch keinesfalls das allein beherrschende Merkmal einer Pyelonephritis ist. Daß eine Diagnostik einmal nach den oben beschriebenen klinischen Kriterien und zum andern nach den quantitativen Harnkulturen nicht zu denselben Ergebnissen für die Häufigkeit von Harnwegsinfektionen aller Abschnitte des Harntraktes führen, zeigt sich z.B. an OTTO's Untersuchungen. Mit zunehmendem Lebensalter der Diabetikerinnen war keine Zunahme der signifikanten Bakteriurien, wohl aber eine Zunahme der Pyelonephritiden und Harnwegsinfektionen verbunden.

Als Erklärung für die isolierte Häufung der Pyelonephritis bei den erwachsenen diabetischen Frauen diskutiert OTTO geschlechtsgebundene Faktoren, wie kurze Harnröhre, hormonale Weitstellung der Ureteren, Behinderung des Harnabflusses bei Gravidität und Menstruationshygiene.

Schließlich wird immer noch vielerorts für die Harnuntersuchung bei Frauen routinemäßig Katheterurin entnommen. Diese Gründe, die auf alle erwachsenen Frauen, Diabetikerinnen wie Nichtdiabetikerinnen zutreffen können, können damit nur die Diskrepanz in der Häufigkeitsverteilung von Pyelonephritiden und Harnwegsinfekten zwischen den Geschlechtern plausibel machen. Unter Berücksichtigung der zahlreichen obstruktiven Pyelonephritisformen bei älteren Männern besteht in der Tat auch im Nichtdiabetikerkollektiv ein beträchtlicher Unterschied.

2. Renale Komplikationen:

Natürlich hat jede weitere renale Komplikation eine ernste Prognose und fordert dringliche therapeutische Konsequenzen. Eine gleichzeitig vorhandene Herzinsuffizienz als Folge eines Bluthochdrucks entwickelt sich meist im Verlauf einer zunehmenden Funktionseinschränkung der Niere im Rahmen der diabetischen Nephropathie. Eine diuretische Behandlung ist im Stadium des nephrotischen Syndroms durch vaskuläre, zu diesem Zeitpunkt bereits fortgeschrittene Komplikationen erschwert. Sind bei ausgesprochener Oedembildung oder zur Unterstützung der Blutdrucksenkung Diuretika erforderlich, so geben SHAPIRO und Mitarb. zu beachten, daß einige Thiazidkomplexe eine diabetesfördernde Wirkung haben.

a) Eine Kaliumverarmung, die durch die meisten Saliuretica nach längerer Anwendung entstehen kann, könnte bei diesem noch nicht aufgeklärten Mechanismus eine Rolle spielen (GOLDNER und BLEICHER). Durch Kaliumgabe soll die Hyperglykämie verhindert werden (RAPAPORT und HURD).

Im diabetischen Praekoma und Koma, wie überhaupt bei schlecht eingestelltem Diabetes mit Acidoseneigung kommt es extrazellulär zu einer vorübergehenden Hyperkaliaemie und nachfolgend tritt unter einer Insulinbehandlung leicht ein hypokaliaemischer Zustand ein. Eine durch Diuretica induzierte Kaliumverarmung wird unter solchen Umständen bedeutungsvoll. Schwankungen der Kaliumverteilung erschweren und gefährden die oftmals angezeigte und notwendige Glykosidbehandlung des Herzens (jeder 3. zuckerkranke Pyelonephritiker litt an einer klinisch, elektrokardiographisch und röntgenologisch relevanten Herzinsuffizienz). Meist nicht erkannt, verlaufen die Nierenfunktionsstörungen bei Pyelonephritis mit Hypokaliaemie, schlechter Konzentration aber guter Verdünnungs-

fähigkeit (distales Tubulussyndrom)schleichend (SARRE). Zu einem Abfall des Serumkaliums kann es schließlich auch infolge einer Kaliumverlustnephritis kommen; viel häufiger sind jedoch Hypokaliaemien infolge einer oft lang dauernden, saliuretischen Therapie der Oedeme und des Hochdrucks. Einen interessanten Aspekt bringt eine Arbeit von MUEHRCKE und McMILLAN, wonach die gleichen Veränderungen, wie sie bei bakterieller chronischer Pyelonephritis zu sehen sind, auch bei chronischem Kaliummangel zu finden sein sollen (Kalium-Mangel-Nephropathie).

b) Papillennekrosen:

Papillennekrosen, deren Häufigkeit bei Diabetikern mit Pyelonephritis von ROBBINS und ANGRIST mit 25 %, BERNING und WALTER mit 26 %, EDMONDSON et al. mit 27,1 % und von ZOLLINGER mit 35 % angegeben worden sind, wurden von uns nur 4 mal beobachtet.

Das klinische Bild kann wechseln: Sehr häufig besteht ein rasch auftretendes Koma, oder eine geringgradige chronische Pyelonephritis verschlechtert sich plötzlich und führt zu einer Sepsis. In anderen Fällen, in denen nicht der Infekt, sondern die Sequesterablösung im Vordergrund steht, kommt es zur Haematurie und eventuellen Nierenkoliken (ZOLLINGER). Entwickeln sich Papillennekrosen, lo liegt in jedem Fall eine schwere Nierenschädigung vor. Nach ZOLLINGER stellt der Diabetes mit über 50 % die Hauptursache für Pyelonephritiden mit Papillennekrosen dar.

c) Pyelogene Sepsis:

Führt die Akuität des entzündlichen Nierenprozesses auf Grund der Pathogenität des Erregers oder infolge einer Minderung der Resistenz des Organismus in die Sepsis, so verringern sich die Überlebenschancen auf ein Minimum.

Beide Männer unseres Untersuchungsgutes, in deren Blut- und Urinkulturen übereinstimmend jeweils derselbe Erreger (E.coli, bzw. Staph.aur.) nachgewiesen wurde, kamen ad exitum. Bei beiden bestand ein Blutzuckeranstieg auf Werte um 350 mg%, eine hohe Blutzuckernierenschwelle, eine fortgeschrittene Arteriosklerose, eine Hypocholesterinaemie (63 bzw. 78 mg%) und eine Dysproteinaemie (Serumeiweiß 6,5 g%, Elektrophorese-Diagramm: Albumine 31, alpha-1-Globuline 10, alpha-2-Globuline 15, beta-Globuline 12 und gamma-Globuline 32 rel%, bzw. SE 6,8, ED 29 / 8 / 24 / 21 / 28 rel%. Im Fall K.R. lag außerdem eine Hypokaliaemie von 3,2 mval. vor. Dieser Patient hate bereits einen Herzinfarkt und eine Apoplexia cerebri überlebt. Nach dem Autopsiebefund hatte der Patient W.S. eine Leberzirrhose und Bronchopneumonie.

3. Prognose des diabetischen Koma bei vorgeschädigter Niere:

Häufiger als allgemein angenommen wird setzen pyelonephritische Schübe Vorschäden der Nieren, auf die sich als Pfropfung Schwangerschaftsnephropathie, Arzneimittelabusus (Phenacetin), Stoffwechselleiden (Diabetes, Gicht), Allergosen und Kollagenosen - oft richtungsweisend - verschlimmernd aufsetzen können (BOCK und Mitarb.).
Bei vorgeschädigter Niere hat das diabetische Koma eine schlechte Prognose. Von 23 Patienten mit schweren Stoffwechselentgleisungen (9Prä-, 14 Komata) war der Diabetes in 13 Fällen bisher nicht bekannt gewesen. Bei 11 Patienten bestand zusätzlich eine Pyelonephritis, bei 2 ein Harnwegsinfekt. Ausgelöst wurde diese bedrohliche Zuckerstoffwechselstörung durch eine akute Pyelonephritis, bzw. den akuten Schub einer chronischen Pyelonephritis (7 mal), eine Bronchopenumonie (4 mal), eine Cholecystitis (2 mal), einen dentogenen Abszeß (2 mal), einen katarrhalischen Infekt mit Sinusitis maxillaris et frontalis, einen Zungengrundabszeß,

eine phlegmonöse Angina tonsillaris, eine eitrige Mastoiditis, eine Pankreatitis, einen submukösen Rektumabszeß, einen Herzinfarkt und ein metastasierendes Hypernephrom (durch Inanition). Also lag bei 21 Patienten eine entzündliche Ursache für die Stoffwechselentgleisung, d.h. ein Begleitkoma, vor. 9 Verläufe, von denen 7 durch ein Nierenleiden kompliziert waren (6 mal Pyelonephritis, 1 mal lobuläre Glomerulonephritis), endeten letal.

Wie sehr die Ketoazidose die Erregerinvasion erleichtert, konnten BYBEE und ROGER experimentell mit Hilfe eines in-vitro-Phagocytosesystems beweisen.
Die Phagozytoseaktivität der polymorphkernigen Leukozyten (gemessen an der Inkorporation von Staph. albus) von ketoacidotischen Diabetikern war signifikant gemindert im Vergleich zu der von Leukozyten aus Blut nicht acidotischer Patienten.

4. Das hyperchlorämische, hyperosmolare Coma diabeticum:

Eine Variante mit noch vielen pathophysiologischen Fragezeichen, ist das hyperchlorämische, hyperosmolare Coma diabeticum.

Bei einer 40-jährigen Patientin, Ch.S., die wegen einer allmählich zunehmenden Bewußtseinstrübung zur Aufnahme gekommen war, wurde trotz eines Blutzuckerwertes von 1500 mg% die sonst übliche Übersäuerung des Blutes vermißt. Aktuelles pH 7,57, aktuelles pCO_2 40,4 mm Hg, aktuelles Bicarbonat 35,5 meq/l. Elektrolyte: Kalium 7,2 mval/l, Natrium 178 mval/l. Azeton im Urin war stets negativ!
Bemerkenswerterweise bestand im Coma auch kein Kußmaul'scher Atemtyp. Daß bei dem sehr seltenen nicht azidotischen Coma diabeticum eine bereits fortgeschrittene pyelonephritische Nierenschädigung mit beginnender Dekompensation eine kausale Rolle gespielt hat, ist sehr wahrscheinlich. Dia-

betes und Nierenleiden waren zuvor nicht bekannt (DÜRR hat sich in einer Veröffentlichung dieses Falles ausführlich mit dieser seltenen Krankheit befaßt).

5. Gleichzeitiges Auffinden eines Diabetes mellitus und einer entzündlichen Nieren- und/oder Harnwegserkrankung:

Das gleichzeitige Aufdecken eines Diabetes mellitus und einer entzündlichen Nieren- und Harnwegsinfektion ist nicht so selten. Ob in diesen Fällen auch eine gleichzeitige Manifestation oder ein gleichzeitiger Beginn dieser Krankheiten vorliegt, ist bei Kenntnis von der großen Zahl sogenannter harmloser Bakteriurien und stiller Verläufe einer Pyelonephritis einerseits und der hohen Dunkelziffer bei unbekannten Diabetikern andererseits sehr unwahrscheinlich. Auch ist meist nicht zu eruieren, welche Krankheit zuerst bestand. Häufig wird durch einen neu auftretenden Diabetes mellitus die Aktivierung einer schon länger schwelenden a- bzw. oligosymptomatischen Pyelonephritis oder eines "banalen" Harnwegsinfektes erfolgen. Andererseits ist anzunehmen, daß durch einen Infekt ein latenter Diabetes mellitus in einen manifesten übergeht. Wahrscheinlich führt diese Pathogenese bei rascher Zuckerstoffwechseldekompensation zu den Fällen, die, ohne daß ein Zucker bekannt war, im Koma zur Krankhausaufnahme kommen.

Die zur Manifestation eines Diabetes führende Wirkung einer Infektion ist wohl bekannt. Die Infektion stellt eine natürliche Stressituation dar und vieles spricht dafür, daß eine gesteigerte Funktion der Nebennierenrinde mit einer vermehrten Ausschüttung von Hydroxyglukokortikosteroiden einhergeht. Unter einer Vielzahl von Infektionen wie Furunkulose, Pyelonephritis und Pneumonie, wird oft das Auftreten einer Glukosurie beobachtet, die mit Abklingen der Infektion zurückgeht. Dasselbe trifft manchmal auf Fälle von Myocardinfarkt und frische apoplektische Insulte zu. Viele Patienten haben

eine verringerte Glukose-Toleranz schon zu Beginn solcher Erkrankungen, die sich erst dann wieder bessert, wenn der natürliche Stress nachläßt.

Bei manchen Patienten, die an einer Infektion und/oder einer der oben erwähnten Krankheiten leiden, bessert sich die Glukose-Toleranz nicht spontan. In diesen Fällen besteht der prädiabetische Zustand nicht mehr länger fort, weil die Diagnose eines, wenngleich leichten, Diabetes mellitus jetzt gestellt werden kann (ZAROWITZ).

Von 205 neu entdeckten Diabetikern war in 35 Fällen = 17,0 % zugleich ein Harnwegsinfekt und in 34 Fällen = 16,6 % eine Pyelonephritis nachweisbar. Bei diesen Patienten war die Zuckerkrankheit während des Krankenhausaufenthaltes am häufigsten durch die Routineuntersuchung des Urins oder wenige Tage zuvor, zumeist vom Hausarzt entdeckt worden. Zum weit überwiegenden Teil handelte es sich um Altersdiabetiker. In 85 Fällen wurde eine Nierenerkrankung diagnostiziert: 34 Pyelonephritiden, (6 akute, 28 chronische), 35 Harnwegsinfekte und 16 sonstige Nierenkrankheiten. 12 Kranke wußten schon von der Existenz eines Nierenleidens, bei 73 wurde es erst mit der Zuckerkrankheit entdeckt.

	Pyelonephritis	Harnwegsinfekt	zusammen
bekannt:	5	2	7
unbekannt:	29	33	62
zusammen:	34	35	69

Von den 28 chronischen Pyelonephritiden waren 5 von den 35 Harnwegsinfekten 2 bereits früher erfaßt worden. Zum Zeitpunkt des Nachweises eines Diabetes mellitus konnten somit außer 6 akuten Pyelonephritiden mit typischer, unverkennbarer Symptomatik 23 chronische Pyelonephritiden und 33 Harnwegsinfekte zusätzlich aufgedeckt werden. Darin kommt die hohe Dunkelziffer der oft symptomarmen, sogenannten stillen Verläufe,der dadurch ebenso oft unerkannten chronisch

entzündlichen Nieren- und Harnwegserkrankungen zum Ausdruck. Zum Zeitpunkt der Aufdeckung ihrer Zuckerkrankheit war bei 30,2 % der Altersdiabetiker eine bisher nicht bekannte Pyelonephritis bzw. ein Harnwegsinfekt nachweisbar.

6. Glukosetoleranz und Urämie:

Auch der umgekehrte Weg, die Fahndung nach einem latenten Diabetes mellitus bei hartnäckigen, entzündlichen Nieren- und Harnwegserkrankungen, scheint erfolgversprechend zu sein: Etwa 10 % aller Pyelonephritiker hatten einen latenten Diabetes mellitus. Diese Aussage erfährt eine Einschränkung, wenn die Alteration der Glukosetoleranzkurven bei Urämikern berücksichtigt wird. GLOGNER und NIETH haben nachgewiesen, daß auch bei der Urämie von Nichtzuckerkranken die Glukosetoleranzkurven Formen wie bei einem milden Diabetes zeigen. Auch TEUSCHER und Mitarb. stellen eine signifikante Blutzuckersteigerung in der Urämie fest. So verschlechtert sich auch beim Übergang der diabetischen Nephropathie in eine absolute Niereninsuffizienz und eine Urämie die Kohlehydrattoleranz.

7. Akute interstitielle Nephritis mit gleichzeitigem Auftreten eines Diabetes mellitus:

In zwei Fällen, die von GLOGNER veröffentlicht wurden, muß allerdings angenommen werden, daß in der Tat eine gleichzeitige Manifestation eines Diabetes mellitus und einer entzündlichen Nierenerkrankung vorlag:
Beide Patienten erkrankten etwa gleichzeitig mit Fieber, katarrhalischen Erscheinungen und einer Nephritis, die zu einer schweren Niereninsuffizienz mit nachfolgender Remission führte. In einem Fall trat ein flüchtiger, manifester Diabetes mellitus auf, im anderen blieb er latent. Den Verdacht auf eine - durch Nierenbiopsien bestätigt - akute interstitielle Nephritis begründeten die intrainfektiös aufgetretenen Nierensymptome, das Fehlen der Oedeme und einer nachhaltigen Blutdruckerhöhung, sowie der normale Antistrep-

tolysintiter. Mit großer Wahrscheinlichkeit war ein Virusinfekt, der auch die parenchymatösen Organe Pankreas und Niere in Mitleidenschaft zog, die ursächliche Noxe.

8. Bedeutung der antibiotischen- und Chemotherapie:

Die primäre Rolle der bakteriellen Infektion für die Entstehung der chronischen Pyelonephritis ist von größter Bedeutung, wenn auch vaskuläre Störungen, Autoimmunisierungserscheinungen und Vorschädigungen verschiedener Art mitverantwortliche Faktoren sein mögen. Würde nämlich diese bakterielle Infektion lediglich einen weiteren Prozeß einleiten, welcher seinerseits einen progressiven Verlauf zeigte, dann könnte die antibakterielle Chemotherapie nur einen begrenzten Wert haben. Da jedoch wahrscheinlich die Infektion allein die Ursache bildet, kann erhofft werden, daß durch frühe Diagnose und Therapie die Entwicklung einer chronischen Krankheit verhindert werden kann (BRUMFITT und Mitarb.).

Obwohl die Harnwegsinfektionen zu den häufigsten bakteriellen Infektionen beim Menschen gehören, ist ihre Bedeutung als Krankheit mit hoher Morbidität und Mortalität erst in den letzten Jahren erkannt worden. Wie auf der einen Seite ein Infekt die Zuckerstoffwechsellage verschlechtert und zu einem Mehrbedarf an Insulin führen bzw. zur Insulininjektion erst zwingen kann, so ist es andererseits möglich, durch eine "unspezifische" Behandlung des Diabetikers eine nachhaltige Besserung der Diabeteseinstellung zu erzielen. Unter Umständen gelingt es, allein durch eine energische Infektionsbekämpfung ohne Änderung der bisherigen Diabetestherapie eine ausreichende Stabilisierung zu erreichen. Wiederholt konnten wir beobachten, daß unter antibiotischer Therapie einer entzündlichen Nieren- oder Harnwegserkrankung die Besserung nicht nur die Entzündung selber (BSG, Leukozytose, Elektrophorese, Urinbefund ...) betraf, sondern auch zu einem wesentlich ausgeglicheneren Blutzuckerprofil führte,

auch in Fällen, wo der Erreger nicht nachgewiesen werden konnte. Tritt dieser günstige Behandlungserfolg auch in jenen Fällen ein, bei denen eine asymptomatische Bakteriurie bisher als harmloser Harnwegsinfekt angesehen worden war, so sollte man die Diagnose nachträglich revidieren. Entweder war der Harnwegsinfekt nicht harmlos, oder es bestand eine Pyelonephritis.

Wie BERNING mitteilte, gelingt es überdies, in einigen Fällen die Blutdruckwerte zu senken. Nach seinen Angaben führt die Pyelonephritis im chronischen Stadium in mehr als 50 % der Fälle zur Hypertonie, die ihrerseits einen der wichtigsten Faktoren in der Pathogenese der Arteriosklerose darstellt.

9. Zur Resistenzlage der Harnkeime bei Diabetikern:

Die Forderung nach Beseitigung aller eine Pyelonephritis begünstigenden Faktoren kann sich nach Manifestation eines Diabetes nur noch auf die sorgsame Beachtung einer optimalen Einstellung mit Vermeidung einer Ketoacidose und Elektrolytstörungen sowie auf die Behandlung einer begleitenden Infektion erstrecken. Das Ziel, die Entkeimung des Harns und die Beseitigung der Pyurie, was sonst in oft kurzer Zeit gelingt, kann hier schwierig werden.

Deshalb ist eine gezielte Therapie mit Austestung der Erregerresistenz immer anzustreben. Verglichen mit der Empfindlichkeit der Harnkeime von einem unausgewählten, stationären Krankengut des Jahres 1965 an der Medizinischen und Chirurgischen Klinik Tübingen ist für die häufigsten Harnkeime bei keinem der getesteten Antibiotika ein eindeutig differenzierendes Ergebnis festzustellen. Auffällig ist das deutliche Überwiegen von Mischinfektionen bei Diabetikern.

Natürlich vermag diese Studie nicht, die aktuelle Resistenzlage von Harnkeimen bei Diabetikern zu repräsentieren. Um jedoch zu statistisch zuverlässigen Werten zu kommen, mußten

die Ergebnisse von den getesteten Stämmen aus 7 Jahren zusammengefaßt werden. Andererseits sollte in erster Linie geprüft werden, ob bei Diabetikern eine signifikant höhere Erregerresistenz (häufigerer Krankenhausaufenthalt, möglicher Kontakt mit resistenten Keimen, häufigere antibiotische Behandlung wegen einer größeren Zahl begleitender Infektionen und dadurch Ausbildung von Keimresistenzen ...) vorliegt. Das ist aber sicher nicht der Fall.

Harnwegsinfektionen, die sich mit diabetesspezifischen Veränderungen der Nieren kombinieren, verschlechtern die Prognose dieses Leidens erheblich. Das zeigt die von DITSCHERLEIN (1965) mitgeteilte Erfahrung, daß die Glomerulosklerose weit weniger als die alleinige Todesursache in Frage kommt, als allgemein angenommen wird. Die Prognose der Glomerulosklerose ist deshalb so schwer zu beurteilen, weil meist zusätzliche Komplikationen entscheidend zum letalen Ausgang beitragen. Auch wenn die Chancen zur Ausheilung einer chronischen Pyelonephritis a priori gering sind, so ist die Pyelonephritis doch die einzige Komponente der Nephropathie, deren Behandlung kausal möglich ist. Überdies steht außer Zweifel, daß von der Güte der Zuckerstoffwechseleinstellung, zu der auch die antibakterielle Therapie der Pyelonephritis respektive des Harnwegsinfektes beitragen kann, die Progredienz der diabetischen Angiopathie und damit das Schicksal des "bedingt gesunden" Diabetikers abhängt.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die Ansicht, daß Infekte - einschließlich der Pyelonephritiden und Harnwegsinfekte - beim Diabetiker häufiger auftreten als bei der Durchschnittsbevölkerung, war lange Zeit unbezweifelt. Nach einer Aufschlüsselung autoptischer Befunde sahen ROBBIN und TUCKER dies nur bezüglich der Häufig-

keit der Pyelonephritis bestätigt. Nun mehren sich Stimmen, die eine größere Erkrankungsfrequenz an entzündlichen Begleitkrankheiten der oberen und unteren Harnwege nicht mit der diabetischen Stoffwechselstörung an sich begründen. Die meisten Autoren beobachteten eine echte Häufung nur bei diabetischen Frauen, andere beschrieben sie schließlich bei diabetischen wie nichtdiabetischen Patientinnen ohne Häufigkeitsunterschied zwischen vergleichbaren Kollektiven und zogen die begünstigende Wirkung des Diabetes überhaupt in Zweifel.

Zur Prüfung dieser Frage wurde ein unausgewähltes Krankengut von 792 hospitalisierten Diabetikern einem vergleichbaren Nichtdiabetikerkollektiv gegenüber gestellt. Naturgemäß fällt bei letzterer Gruppe die Rate an Pyelonephritiden und Harnwegsinfekten gegenüber der Durchschnittsbevölkerung zu hoch aus. Im übrigen wurde in der Darstellung auf die Besonderheiten im klinischen Bild der Pyelonephritis bei Diabetes mellitus abgehoben.
Folgende Befunde bzw. Beobachtungen konnten gewonnen werden:

1. Unter 792 Diabetikern hatte jeder zweite einen pathologischen Nierenbefund bzw. einen Harnwegsinfekt.

2. Die Glomerulosklerose wurde 173 mal (= 21,8 %) die Pyelonephritis 141 mal (= 17,8 %) und der Harnwegsinfekt 135 mal (= 17,0 %) diagnostiziert.

3. 48 % der diabetischen Patientinnen hatten bakteriell-entzündliche Nieren- und/oder Harnwegsinfekte (Anteil in der Kontrollgruppe 24,4 %). Bei 24,4 % bestand eine Pyelonephritis (Kontrollgruppe 9,2 %) und bei 23,6 % ein Harnwegsinfekt. (Kontrollgruppe 15,2 %). Die Unterschiede zur Kontrollgruppe waren statistisch hochsignifikant. Männer wiesen nur eine geringgradig größere Erkrankungsrate in der Diabetikergruppe auf und zwar bei Pyelonephritiden in 11,2 % zu 8,8 % und bei Harnwegsinfekten in 10,4 % zu 9,1 % der Fälle.

4. Nur bei der Hälfte der Pyelonephritiden und Harnwegsinfekte ließ sich eine konstante Bakteriurie nachweisen.

5. Der weit überwiegende Teil der Pyelonephritiden verläuft bei Diabetikern schleichend. Nur 12 % der Fälle hatten Fieber. Bei 9 von 10 Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Aufdeckung ihres Diabetes mellitus auch eine Pyelonephritis oder ein Harnwegsinfekt diagnostiziert wurde, war diese Begleitkrankheit zuvor nicht bekannt. Etwa bei einem Drittel der erstmals erfaßten Altersdiabetiker ist gleichzeitig mit dem Bestehen einer Pyelonephritis oder eines Harnwegsinfektes zu rechnen.

6. Eine statistisch gesicherte Korrelation konnte zwischen der Häufigkeit von Pyelonephritis und Harnwegsinfekt und der Schwere des Diabetes mellitus, gemessen am Insulinbedarf, an der Azetonurie und der Zahl der vorausgegangenen Komata nicht gefunden werden.

7. Zur Dauer des Diabetes mellitus war keine sichere Beziehung herzustellen. Nach einer etwa 20-jährigen Laufzeit scheinen entzündliche Nieren- und Harnwegsinfektionen häufiger zu werden.

8. Ältere Patienten waren häufiger an entzündlichen Nieren- und Harnwegsinfektionen erkrankt als jüngere, adipöse Frauen häufiger als nicht adipöse.

9. Mit zunehmender "Schwere" der Nephropathie, die nach unserer Einteilung gekoppelt mit dem Stadium der Retinopathie erfaßt wurde, werden Pyelonephritiden und Harnwegsinfekte häufiger. Dadurch kommt der fortschreitenden Angiopathie eine noch nicht absehbare, fördernde Rolle bei der Entstehung entzündlicher Nieren- und Harnwegsinfektionen zu.

10. Als zusätzliche Komplikationen mit gesteigertem Erkrankungsrisiko und ernster Prognose bei vorliegender Pyelonephritis und Diabetes mellitus fanden Hypokaliämie, Papillennekrose und Sepsis eingehendere Beachtung.

11. Sehr seltene Krankheiten - ein Fall von hyperosmolarem, hyperchlorämischem, nicht azidotischem Coma diabeticum und zwei Fälle einer akuten interstitiellen Nephritis mit Diabetes mellitus wurden kursorisch behandelt.

12. Eine schlechte Prognose hat das Coma diabeticum bei pyelonephritisch vorgeschädigter Niere.

13. Der günstige Einfluß einer antibiotischen Therapie einer zunächst harmlos erschienenen Harnwegsinfektion auf Entzündung und Zuckerstoffwechsel wird an Hand eines Falles demonstriert.

14. Das Erregerspektrum und die Resistenzlage der pathogenen Harnkeime bei Diabetikern unterscheiden sich nicht wesentlich von den Verhältnissen bei Nichtdiabetikern.

15. Die häufigen entzündlichen Nieren- und Harnwegserkrankungen mit ihrer ernsten Prognose bei gleichzeitigem Vorliegen eines Diabetes mellitus erfordern eine energische, frühzeitige, gezielte, oft auch lang dauernde antibiotische Behandlung zur Verhütung einer wechselseitigen Verschlimmerung. Jeder Patient mit einem Diabetes mellitus sollte einer Nierendiagnostik zugeführt werden; zur Dauerhaftigkeit des therapeutischen Erfolges tragen außer Diät, Insulin und oralen Antidiabetika auch die Diagnostik und Behandlung vorliegender Nieren- und Harnwegsinfekte wesentlich bei.

VI LITERATUR

AARSETH, D.: Gardiovascular-renal disease in diabetes mellitus. Acta med.scand.Suppl.281,1-252 (1953).

BARNARD, M.D. R.D. STORY, H.F.ROOT: Urinary tract infections in diabetic women. New Engl.J.Med. 248, 136-141 (1953).

BEESON, P.P.: Factors in the pathogenesis of pyelonephritis. Yale J.BiolMed.28, 81-104 (1955).

BELL, E.T.: Renal vascular disease in diabetes mellitus. Diabetes 5, 376-389 (1953).

BERNING, H.: Pyelonephritis. Pathogenese, klinische Symptome, Therapie. Chir.Praxis 5, 479-490 (1961).

BERNING, H., H.WALTER: Pyelonephritis und Hypertonie. Ärztl.Wschr. 6, 673-676 (1951).

BOCK,H.E., J.GAYER, H.P.MISSMAHL,H.NIETH: Begutachtungsfragen bei Nierenkrankheiten Internist 6, 267-276 (1965).

BOSHELL,B.P., E.O. HUNTER,T.L.WARREN, C.H. LUPTON: Experimental diabetes in the alloxan diabetic animal. Diabetes 12, 56-61 (1963).

BROD, J.: Chronic Pyelonephritis. Lancet 1956/I, S.973-981.

BRUMFITT, W., A. PERCIVAL, J.D. WILLIAMS: Problems in the treatment of urinary tract infection. Brit.J.clin.Pract. 18,503-510 (1964).

BYBEE, J.D., D.E. ROGER: The phagocytic activity of polymorphnuclear leucocytes obtained from patients with diabetes mellitus. J.Lab.clin.Med. 64,1-13 (1964).

DITSCHERLEIN, G.: Renale Todesursachen bei 700 obduzierten Diabetikern. Dtsch.Gesundheitswesen 18,Heft 23, 972-976 und Heft 24,1017-1022 (1963).

DITSCHERLEIN, G.: Pyelonephritis bei obduzierten Diabetikern. Dtsch.Gesundh.-Wes.20,1361-1365 (1965).

DÜRR, F.: Beitrag zum hyperosmolaren nicht azidotischen Koma bei Diabetes mellitus. Dtsch.med.Wschr.89, 76-81 (1964).

EDMONDSON, H.E., H.E. MARTIN, N. EVENS: Necrosis of renal papillae and acute pyelonephritis in diabetes mellitus. Arch.int.Med. 79, 148-175 (1947).

ETZWILLER, D.D.: Incidence of urinary tract infections among juvenile diabetics. JAMA, 191, 81-83 (1965).

FAGERBERG, S.E.: Vortrag 2.Tag.Europ.Ges.f.Diabetologie. Aarhus 1966.

FUCHS, T.: Antibakterielle Therapie der Pyelonephritis im Erwachsenenalter. in: LOSSE/KIENITZ: Die Pyelonephritis S. 355-368, Thieme-Verlag Stuttgart 1966.

GAYER, J.: Diagnostische und prognostische Probleme bei der chronischen Pyelonephritis. Med. Welt 1965 / 1311-1320.

GAYER,J.,W.WUNDT, H.U. HAUG: Die Resistenzentwicklung häufiger Erreger von Harnwegsinfektionen gegen Antibiotika und Chemotherapeutika von 1956-1965. Med. Welt 1966 / 617-623.

GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen, 6. Aufl. Geigy, Basel 1960.

GELLMAN,D.D., C.L. PIRANI, J.G.SOOTHILL, R.C.MUEHRCKE, W. MADUROS, R.M.KARK: Structure and function in diabetic nephropathie, the importance of diffuse glomerulosclerosis. Diabetes 8, 251-256 (1959).

GLOGNER,P.: Akute interstitielle Nephritis mit Urämie und Diabetes. Med.Welt 1963/ 2658-2667.

GLOGNER,P.,H.NIETH, H.B.v.LAUE: Glukoseintoleranz bei Urämie. Verh.Südwestdtsch.Ges.Inn.Med.1964/1, 51-57.

GLOOR, F.: Die doppelseitige chronische nicht-obstruktive interstitielle Nephritis. Erg.allg.Path.path.Anat.41,63-207 (1961).

GLOOR, F.: Pathologische Anatomie der Pyelonephritis. in: LOSSE/KIENITZ: Die Pyelonephritis. S. 56-74,Thieme-Verlag Stuttgart 1966.

GOLDNER, M.G., S.J. BLEICHER: Über Thiazid-Hyperglykämie. Ärztl.Forsch. 10, 170-174 (1965).

HANLEY, H.G.: Pyelonephritis and ascending infection from the lower urinary tract. J.Urology 96, 1-4 (1964).

HANSEN, R.O.: Bacteriuria in diabetic and non diabetic out-patients. Acta med.scand.176, 721-730 (1964).

HARRISON, J.H., D.T. BAILEY: Significance of mecrotizing Pyelonephritis in Diabetes mellitus. JAMA 118, 15-20 (1942).

HUVOS, A., H. ROCHA: Frequency of bacteriuria in patients with diabetes mellitus. New Engl.J.Med. 261, 1213-1216 (1959).

JACKSON, G.G., F.D. DALLENBACH, G.P. KIPNIS: Pyelonephritis, correlation of clinical and pathologic observation in the antibiotic era. Med.Clin.N.Amer.39, 297-305 (1955).

JAHNKE, K.: Vortrag auf der 1. Tag.Dtsch.Diabetes-Gesellschaft Bad Neuenahr 1965.

JOSLIN, E.P.: Furtherance of treatment of diabetes mellitus. JAMA 139, 1-7 (1949).

JOUNG, K.R., C.F. CLANCY: Urinary tract infections complicating diabetes melitus. Med.Clin.N.Amer. 39, 1665-1670(1955).

KAEDING, A.: Diabetes Komplikationen. Thieme Verlag Stuttgart 1956.

KASS, E.H.: Chemotherapeutic and antibiotic drugs in management of infections of urinary tract. Amer.J.Med. 18, 764-781 (1955).

KASS, E.H.: Asymptomatic infections of urinary tract. Trans.Assoc.Amer.Physicans 69,56-64(1956).

KIMMELSTIEL,P., C. WILLSON: Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. Am.J.Path. 12, 83-98 (1936).

KRESBACH, E., V.SCHUMACHER: Die Bedeutung der chronischen Pyelonephritis als Alterserkrankung. Wien.med.Wschr.117, 767-768 (1967).

LATOTZKI, H.: Untersuchungen der Nierenfunktion bei 70 Diabetikern mittels kombinierter Inulin-PAH-Clearancemethode. Z.Klin.Med. 155, 158-175 (1958).

LUNDBAEK, K.: Das spätdiabetische Syndrom - Angiopathia diabetica. Erg.Inn.Med.Kinderheilk.8, 1-75 (1957).

MAHLER, R.F., S.S.W. STAUBURY: Potassium loosing renal disease. Quart.J.Med. 25, 21-29 (1956).

MEYTHALER, F.: Die Therapie des schweren Diabetes mellitus mit seinen Angiopathien. In: Diabetes-Asthma-Verkehrsmedizin, Schriftenreihe der Bayerischen Landesärztekammer 3, 15-40 (1964).

MOELLER, J.: Die Bedeutung der Pyelonephritis für den praktischen Arzt. Naturwiss.Med. 2, 48-55 (1964).

MUEHRCKE, R.C., J.Ch.McMILLAN: The relationship of "chronic pyelonephritis" to chronic potassium deficiency. Ann.intern.Med.59, 427-448 (1963).

MÜTING, D.: Früherkennung des Diabetes mellitus in Praxis und Klinik. Med.Welt 1966 / 1733-1738.

NIETH,H.: Die differentialdiagnostische Bedeutung der Sternheimer Zellen im Urinsediment. Ärztl.Wschr. 11, 554-555 (1956).

NIETH, H.: Symptomatologie und Pathophysiologie der akuten diffusen Glomerulonephritis. Z.klin.Med. 155, 213-236 (1958).

NIETH, H.: Diagnostische Methoden bei Nierenkrankheiten. Heft von der Ciba 1960.

NIETH, H., A. DIPPEL: Leukozyten unterschiedlicher Vitalität im Urinsediment. Med.Welt 1958 / 47-48.

NIETH, H.: Pathophysiologie und Klinik des Coma uraemicums. Med.Pharm.Mitteil. 101, 3-11 (1963).

OSEASOHN, R., J.M.LIEBOW, V.A. NEWILL: Incidence of bacteriuria an urinary tract infections in a grupp of diabetic women. Amer.J.med.Sci.247, 661-664 (1964).

O'SULLIVAN,D.J., M.G.FITZGERALD, M.J. MEYNELL, J.M. MALINS: Urinary tract infection. A comparative study in the diabetic and general population. Brit.med.J. 1961/I, 786-788.

OTTO, H.: Frühdiagnose des Diabetes mellitus. Dtsch.Ärzteblatt 62, 247-249 (1965).

OTTO, H.: Diabetes und Pyelonephritis. In: LOSSE/KIENITZ: Die Pyelonephritis. Thieme Verlag Stuttgart 1966, 265-267.

PARRISH, J.A.: Urinary infection in diabetic outpatients. Lancet 1965/II, 414-415.

RAPOPORT, M.J., H.F. HURD: Thiacide induced glucose intolerance treated with potassium. Arch.int.Med. 113, 405-411,(1964).

RENGARTS, R.J.: Asymptomatic bacilluria in sixty-eight diabetic patients. Amer.J.med.Sci. 239,159-164 (1960).

REUBI, F.: Die diabetische Glomerulosklerose und das Syndrom von Kimmelstiel und Wilson. Dtsch.Med.J. 11, 322-324 (1962).

ROBBINS, F.D., A. ANGRIST: Necrosis of renal papillae. Ann.int.Med. 31, 773-793 (1949).

ROBBINS, S.L., A.W. TUCKER: The cause of death in diabetes - a report of 307 autopsied cases. New Engl.J.Med. 231, 865-868 (1944).

ROOT, H.F.: In: JOSLIN, E.P. et al. The treatment of diabetes mellitus. Lea & Febiger, Philadelphia 1959,S.507.

SANJURJO, L.A.: The problem of chronic pyelonephritis. Me.Clin.N.Amer. 43, 1601-1610 (1959).

SARRE, H.: Nierenkrankheiten. Thieme-Verlag Stuttgart 1958, S.182.

SCHLIACK, V.: Diabetes-Reihenuntersuchungen. Dtsch.med.Wschr. 84, 1446-1448 (1959).

SCHNEIDER, K.W.: Therapie der Kombinationskrankheiten des Diabetes mellitus außer den Gefäßleiden. In: Diabetes-Asthma-Verkehrsmedizin. Schriftenreihe der Bayerischen Landesärztekammer 3, 88-122 (1964).

SHAPIRO, A.P., T.G.BENEDEK, J.L. SMALL: Effect of thiazides on carbohydrate metabolism in patients with hypertension. New Engl.J.Med. 265, 1028-1033 (1961).

SIEGEL, C.: Diagnose und Therapie der Pyelonephritis, 800 quantitative Bakterienbestimmungen. Med.Klinik 39, 1537-1542 (1966).

SILAGY, J.M.: Urogenical complications in diabetes. In: Clinical diabetes mellitus;hersg. v.M. Ellenberg u.H. Rifkin. S. 331-339. McGraw-Hill Book Co., New York 1962.

SINGER, P.: Diabetische Nephropathie, Clearanceuntersuchungen und ihre Beziehungen zu morphologischen Befunden. Med. Klinik 31, 1210-1214 (1966).

SINGER, P., G. DITSCHERLEIN: Über Glomerulosklerose bei Diabetikern. Beziehungen zwischen klinischen Befunden und dem Schweregrad der nodulären und diffusen Glomerulumveränderungen. Dtsch.Z.Verdau.- u.Stoffwechselkrh. 25, 38-55 (1965)..

SPÜHLER, O.: Die chronische "Pyelonephritis". Eine chronische, destruierende Nephritis und Nephropyelitis. Schweiz.med.Wschr.91, 107-185 (1961).

SPÜHLER, O., H.U. ZOLLINGER: Die diabetische Glomerulosklerose. Dtsch.Arch.klin.Med.190,321-379(1943).

STERNHEIMER, R., B. MALBIN: Clinical recognition of pyelonephritis, with a new stain for urinary sediments. Amer.J.Med. 11, 312 (1951).

TEUSCHER, A., F.FANKHAUSER, F.R. KÜFER: In: Das nephrotische Syndrom. Hrsg.von F.Reubi u.H.G. Pauli. Thieme Verlag, Stuttgart 1962.

VEJLSGAARD, R.: Studies in urinary infection in diabetes. I. Bacteriuria in patients with diabetes mellitus and in control subjects. Acta med.Scand. 179, 173-182 (1966).

VEJLSGAARD, R.: Studies in urinary infection in diabetes. II. Significant bacteriuria in relation to long-term diabetic manifestations. Acta med.Scand. 179, 183-188 (1966).

WILSON, J.L., H.F. ROOT, A. MARBLE: Prevention of degenerative vascular lesions in joung patients by control of diabetes. Amer.J.med.Sci. 221,479-489 (1951).

ZAROWITZ, H.: The prediabetic state. In: Clinical diabetes mellitus;Hrsg.v. M.Ellenberg und H. Rifkin. S. 164-170. McGraw-Hill Book Co.New York 1962.

ZOLLINGER, H.U. Papillennekrosen der Niere bei Diabetes mellitus. Dtsch.med.Wschr. 85,775-777 (1960).

ZOLLINGER, H.U.: Niere und ableitende Harnwege. In: Doerr-Uehlinger, Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 3, S.459. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1966.

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. Dr.h.c. H.E. Bock, dem Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen für die Möglichkeit, daß ich an seiner Klinik die vorliegende Dissertation verfassen durfte, wo mir u.a. ein überaus reichhaltiges Krankenblattarchiv zur Verfügung stand.

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. H. Nieth, danke ich für die Überlassung des Themas, die wertvollen Anregungen und die stets freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 30.10.1937 wurde ich, Rolf Renner, als Sohn des kaufm. Angestellten Walter Renner und seiner Ehefrau Luise, geb. Boxriker, in Stuttgart geboren. Im März 1957 legte ich die Reifeprüfung am Parler Gymnasium in Schwäb.Gmünd ab.

Mein Medizinstudium begann im WS 1957/58 an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Dort bestand ich nach 2 Semestern das Vorphysikum, nach weiteren 3 Semestern das Physikum. Die klinische Ausbildung erhielt ich an der Universität München und zuletzt wieder in Tübingen, wo ich am 9.12. 1963 das Medizinische Staatsexamen ablegte.

Als Medizinalassistent war ich an der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen, am Kreiskrankenhaus in Nagold und am Kreiskrankenhaus in Holzkirchen/Obb. tätig.

Meine Approbation erhielt ich im November 1967, als ich noch im Krankenhaus Holzkirchen angestellt war.
Seit September 1968 arbeite ich als Wissenschaftlicher Assistent am Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Tübingen.